



INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
"OSCAR TRELLES MONTES"

SEMANA DEL RESIDENTE DEL ICN-1999

I REUNION INTERNACIONAL

TEMARIO

NEUROFISIOLOGÍA
NEUROINFECTOLOGÍA
NEUROIMÁGENES
NEUROGENÉTICA
ENF. NEURODEGENERATIVAS

AUDITORIO DEL INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
DEL 23 AL 26 DE JUNIO DE 1999



PEROXIDACION LIPIDICA

Dra. Peggy Martínez

A pesar que desde hace muchos años se sabe que la peroxidación lipídica es un fenómeno asociado a procesos tales como la isquemia cerebral, traumatismo cerebral y medular, enfermedades crónicas como el Alzheimer y el Parkinson(1-3), poco se conoce sobre los mecanismos subyacentes en la muerte neuronal.

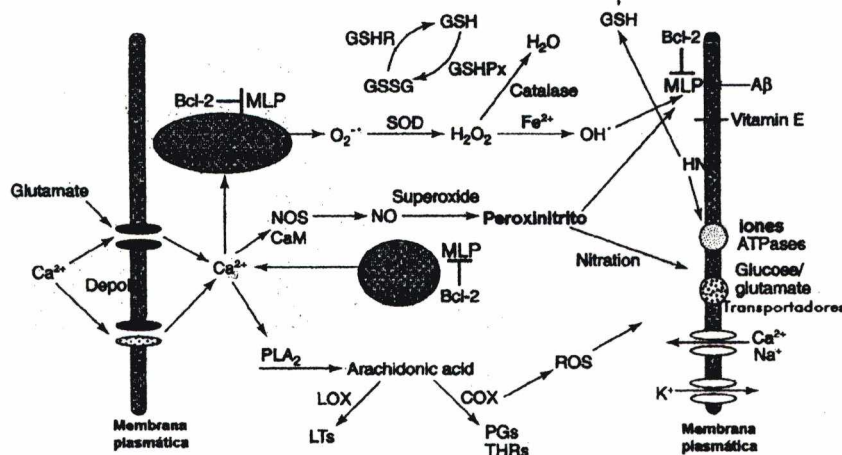
La peroxidación lipídica implica la reacción de los radicales libres con los enlaces de cadena doble de ácidos grasos insaturados (fosfolípidos) de las membranas celulares, teniendo efectos potencialmente devastadores. El radical superóxido (O_2^-) generado durante el proceso de transporte de electrones en la mitocondria, está involucrado en la generación del radical hidroxilo($OH^\cdot$) y el peroxinitrito ($ONOO^-$) que son los que juegan un papel importante en este fenómeno.

Mientras que una forma muy simple de explicar la causa del daño neuronal es la pérdida de la integridad de la membrana,

en realidad existiría una cascada de eventos más complicados, en especial con las proteínas transportadoras a nivel de la membrana y con los canales iónicos (4).

En experimentos se demostró que las sustancias inductoras de la peroxidación lipídica como por ejemplo el $FeSO_4$ y el péptido beta amiloide (B-A), sustancia que se deposita en el centro de las placas neuríticas seniles en la enfermedad de Alzheimer(5), producen alteración en el funcionamiento de las Ca^{2+} y Na^+/K^+ ATPasas de membrana, Ca^{2+} ATPasa del retículo endoplásmico, de los transportadores de glucosa y transportadores de glutamato(1,4, 6, 7).

De otro lado, la PL trae como consecuencia la liberación de aldehídos de diferente longitud de cadena de carbonos, tales como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal(HNE); éste último juega un rol activo en la cascada de muerte neuronal, pues establece enlaces covalentes con los residuos cistina, lisina e histidina.



Vías involucradas en la peroxidación lipídica de membrana y mecanismos por los cuales lleva a alteración de la homeostasis y metabolismo energético.

FUENTE: Mattson MP, 1998.

TABLA 1 : Ejemplos de modificación de la función de proteínas de la membrana neuronal causada por la peroxidación lipídica.

Proteína	Tipo celular	Injuriante	Efecto
Na ⁺ / K ⁺ ATP asa	neurona	FeSO ₄ , B-A, HNE	Disminución
MP Ca ⁺ -ATPasa	neurona	FeSO ₄ , B-A	Disminución
RE Ca ⁺ -ATPasa	neurona	FeSO ₄	Disminución
Transport Glutam	astrocitos	Fe, B-A, HNE	Disminución
Transport Glucos	neurona	Fe, B-A, HNE	Disminución
Canal Ca VD	neuronas	HNE	Aumento Ca ⁺

Fuente : Mattson MP. TINS 1998;21,2.

de las proteínas vía una reacción llamada adición de Michael; tiene una vida media más larga que la de un radical libre y puede difundirse a células distantes(7). En cultivos neuronales en los que se produce PL, la presencia del malondialdehído se detectó por la presencia de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico(SRATB). El HNE conjugado con proteínas se detectó mediante un anticuerpo anti-HNE(4).

Está demostrado que el HNE puede ser citotóxico a concentraciones que son generadas en células expuestas a injuria peroxidativa, deteriorando los transportadores de glucosa, incrementando la cantidad de Ca⁺ intracelular, Na⁺/K⁺ ATPasa y hace a las células más vulnerables a la excitotoxicidad por glutamato. Por lo mencionado, se asume que el HNE sería un mediador de las acciones del B-A y mecanismo indirecto de daño en la PL.

La PL afecta también a las membranas mitocondriales y el retículo endoplásmico, llevando a éste último a la falla en su importante función de almacenar el Ca⁺.

Se sabe que la apoptosis se presenta en enfermedades neurodegenerativas. En muchos casos los oxiradicales y el calcio son importantes mediadores de apoptosis. La fase temprana o inicial de la apoptosis puede depender del injuriante (por ejemplo, apoptosis inducida por ausencia de factores tróficos, inducida por estaurosporina o por el B-A)(6,8); los eventos de la fase subsecuente parecen ser similares. La mitocondria parece servir como un "ejecutor" que traduce la señal de iniciación para la apoptosis, llevando a una cascada irreversible que culmina en la desintegración nuclear y muerte neuronal. La PL podría ser un evento crítico que induce tales cambios apoptóticos mitocondriales, produciendo disminución en el potencial de membrana mitocondrial, elevación del Ca⁺ intramitocondrial y liberación de "factores apoptóticos".

Referencias seleccionadas

- 1 SpingerJE. JNeurochem 1997;68:2459-2476.
- 2 HallED. JNeuroSci 1995;134:S79-S83.
- 3 TanSJ. Neurochem 1998;71:95-105.
- 4 KellerJJ. Neurochem 1997;69:272-284.
- 5 DekoskyS. Rev Neurolog 1998;27:S16-S21.
- 6 MarkR. JNeurochem 1997;68:255-264.
- 7 Mattson MP. TINS 1998;21:53-57.
- 8 Prehn J. TINS 1997;68:1679-1685.

FISIOPATOLOGIA DE LA DISTONIA PRIMARIA

DR. RAFAEL SUAREZ

DISTONIA:

Son contracciones musculares prolongadas que causan movimientos sostenidos de torsión y posturas anormales de alguna parte del cuerpo.

CLASIFICACION :

De acuerdo a su distribución:

- Focal: una parte aislada
- Segmentaria: partes adyacentes, un segmento, un lado.
- Generalizada: Dos o más segmentos

De acuerdo a causas subyacentes:

- Primarias : no hay signos de anormalidad estructural.
- Plus : con otros cambios patológicos (dopa-sensible, mioclónico).
- Secundaria : por causa exógena estructural o metabólica.
- Heredo-degenerativas: con degeneración cerebral.

DISTONIA PRIMARIA:

- Forma común.
- Anormalidades genéticas ligadas al ATP.
- Anatomía patológica no característica.
- RM: Cambios morfológicos en el núcleo lenticular.
- Anormalidades funcionales: Globus pallidum – Tálamo (n. póstero- medial).
- Ha sido descrito en distonías un remarcable número de cambios fisiológicos.
- Estos rangos de alteraciones en las vías reflejas del tronco cerebral y médula, cambian la actividad cortical durante el movimiento
- A pesar de su naturaleza extensa, la mayoría de los resultados apuntan a un tema común: inhibición reducida en varios niveles del sistema motor, dando una excesiva actividad muscular y un sobreflujo de éstas.
- Cada déficit único de los reflejos es insuficiente en dar un adelanto a la distonía pero juntos pueden contribuir al problema. Así es como la ganancia incrementada y falta de un foco inhibitorio en la corteza motora podría llevar a una excesiva actividad en el músculo blanco y sobreflujo en los músculos no comprometidos.
- Se relacionan con cambios en la excitabilidad de la vía refleja medular y el tronco cerebral; llevando a una falla de la inhibición recíproca y reflejos prolongados.
- El flujo sensitivo puede influenciar a contracción distónica por cambios del nivel de excitabilidad en todas estas vías llevando a una alteración del foco motor.
- La bradicinesia de estos pacientes podrían ser causados por contracción de músculos antagonistas, pero en otros casos es el resultado de una inadecuada activación de los músculos

agonistas. Esto probablemente relacionado a un desorden de la activación cortical que son vistos en los estudios neurofisiológicos y de activación funcional.

- Todas las evidencias del análisis de la distonía sintomática apuntan a un desorden de los ganglios basales. En la distonía primaria esta anormalidad sería más funcional que estructural.
- Estudios en imágenes funcionales ayudan a conceptualizar una anormalidad del control motor de los ganglios basales en la distonía primaria, lo cual proporciona evidencia de la distonía inducida por L-dopa en humanos y primates con Parkinson.
- Los ganglios basales tienen un rol importante en las habilidades aprendidas; entonces, estos movimientos deberían ser el tipo más afectado. Este rol específico resalta una acción motora y otra inhibitoria; es claro así, cómo una disminución de la función inhibitoria podría llevar a un exceso de movimientos y espasmos involuntarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Berardelli A, Hallet M, Rothwell JC et al. "Single-joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders". *Brain* 1996;119:661-74.
2. Berardelli A, Rothwell JC, Hallet M et al. "The pathophysiology of primary dystonia". *Brain* 1998;121:1195-1212.
3. Ceballos-Bauman AO, Sheean G, Passingham RE et al. "Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp: a PET study". *Brain* 1997;120:571-82.
4. Mauroudakis N, Caroyer JM et al. "Abnormal motor evoked responses to transcranial magnetic stimulation in focal dystonia". *Neurology* 1995;45:1671-7.
5. Mazzini L, Zaccala M et al. "Abnormalities of somatosensory evoked potentials in spasmodic torticollis". *Mov Disor* 1994;9:426-30.

Genética de la migraña hemiplejica familiar

Dra. Dora Luz Leyton Valencia

La migraña hemipléjica familiar (MHF) es una variedad de migraña con aura, tipo autosómico dominante, caracterizada de acuerdo a la Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society - IHS-) por la ocurrencia de hemiplejía durante el aura.

Recordando la definición de migraña clásica, conocida también como migraña con aura, tenemos que es un trastorno crónico que se manifiesta por crisis de evolución aguda, episódica y recurrente, en la que se asocian manifestaciones nociceptivas, vegetativas y afectivas, junto a manifestaciones de disfunción neurológica de carácter encéfalo-local, que se desarrollan de forma progresiva en minutos, horas e inclusive días; siendo lo más común que no duren más de 60 minutos.

Este déficit motor usualmente está asociado con otros síntomas de aura como: hemianopsia, visión borrosa, parestesias y afasia. Asimismo, los síntomas son seguidos por severas cefaleas pulsátiles, las cuales pueden permanecer por horas o días, como ya se expresó. En ataques severos, la hemiplejía puede estar frecuentemente asociada a fiebre, somnolencia, confusión e inclusive coma, el cual se resuelve dentro de pocas horas, días o, a veces, semanas.

La edad de presentación varía desde los 5 hasta los 30 años, con una predominancia durante la adolescencia.

Se han descrito dos ligamientos genéticos, uno a nivel del cromosoma 19p13.1 y otro en el cromosoma 1q31. En las familias con ligamiento en el cromosoma

19, la enfermedad está producida por mutaciones en el gen que codifica la subunidad 1-alfa del canal neuronal P/Q de calcio. Algunos miembros de las familias afectadas tienen ataxia progresiva y al mismo locus se han descrito que van ligados otros dos síndromes: La ataxia periódica, sensible a acetazolamida; y la ataxia progresiva de comienzo tardío (expansión de un CAG).

Luego de numerosas investigaciones, en el año 1997, con el objeto de identificar otros genes en la MHF, los doctores Kathy Gardner y Eric Hoffman de la Universidad de Pittsburg, realizaron estudios en familias alemanas con MHF autosómica dominante que no estaban ligadas al cromosoma 19 sino al 1. Los individuos afectados presentaron un patrón estereotipado de cefalea migrañosa asociada con ataques hemiparéticos y hemisensoriales sin otros tipos de cefalea, y un cuadro de curso benigno, sin involucrar trastornos cerebelosos. Esta región del cromosoma 1 está comunicado que contiene la subunidad 1E-alfa del canal neuronal de calcio considerado por el hecho de estar relacionado con el canal de calcio tipo R-T (resistente-transitorio).

En investigaciones posteriores dedicadas a la investigación de otros genes en la MHF se presentaron dos significativos ligamientos con dos marcadores microsatélites, D2S2635 y D1S2705, estableciendo la existencia de un segundo locus en el cromosoma 1q21q-23.1.

Los fenotipos de los pacientes afectados con los ligamientos en el cromosoma 1q son muy similares a los

observados en el cromosoma 19. Sin embargo, se detectaron dos características diferentes: primero, que la penetrancia es menor que en aquellas familias con ligamientos en el cromosoma 19; y segundo, que se encontraron miembros en las familias afectadas que presentaron crisis epilépticas durante el aura de la primera crisis severa de migraña (las convulsiones no fueron comunicadas en pacientes con trastorno en el cromosoma 19). Estas últimas observaciones, aunque necesitan ser profundizadas, pueden ser de gran interés en razón a que los genes de la MHF pueden ser buenos candidatos para las condiciones de epilepsia o sugerir que la naturaleza paroxismal de ambas pueden estar en relación a mutaciones en el gen CACLN1A4 de la MHF.

Finalmente, una asociación de estudios ha sugerido la existencia de otros genes susceptibles ligados a los receptores

de dopamina (DRD2), los cuales serían importantes en la caracterización de los componentes genéticos del gran y heterogéneo grupo de desórdenes de la migraña.

Bibliografía:

1. Current of Neurology. "Headache" 1998;211-216.
2. Neurol 1997;49:1231-1237.
3. AnnNeurol 1997;42:885-890.
4. Human Molecular Genetic 1995;4:279-284.
5. Cell 1996;87:543-552.

BASES NEUROBIOLOGICAS DEL AUTISMO

Dr. M. Enríquez Cáceres

El Trastorno Autístico, descrito en 1943 por Leo Kanner, se considera como un desorden del desarrollo cerebral que se distingue por 3 caracteres clínicos: deterioro sustancial de las interacciones sociales recíprocas, desviaciones de comunicación y patrones de conducta restringidos y estereotipados.

Está clasificado dentro de los Trastornos generalizados del desarrollo, que incluyen:

- T. Autístico
- Síndrome de Rett
- T. Desintegrativo infantil
- T. de Asperger
- T.G.D. no especificado

Cambios orgánico-neurobiológicos

Las líneas de evidencia convergen en sugerir una gran importancia de los factores neurobiológicos en la génesis del autismo. Basado en características clínicas, se han hipotetizado posibles sitios de anormalidades, las cuales se han contrastado con estudios anátomo-patológicos de necropsias y estudios funcionales en autistas.

Neuropatológicos:

- Neuronas pequeñas, con arborizaciones dendríticas no desarrolladas y aumento de la densidad celular del sistema límbico (CA1-4).
- Disminución congénita del número de células de Purkinje en córtex neocerebeloso y arquicerebeloso, cuyos axones forman el mayor “input” neural al núcleo dentado.
- Cambios relacionados con la edad en tamaño y celularidad en núcleos de la banda diagonal de Broca, cerebelosos y olivar inferior.

Funcional:

- PET: baja síntesis de 5-HT en hemisferio izquierdo (frontal, parietal, temporal, ganglios basales, tálamo) y aumento 5-HT en núcleo dentado contralateral derecho, sugiriendo anormalidades de la síntesis de Serotonina de la vía dentado-tálamo-cortical.

Conclusiones

Las alteraciones anatómicas y funcionales descritas sugieren una falla en el desarrollo neuronal prenatal de ciertas estructuras límbicas y tractos serotoninérgicos, donde se postula una alteración en la maduración cerebral en la que es crucial el rol de los sistemas Serotoninérgicos sobre la corticogénesis, modulando la ramificación y extensión de los axones tálamo-corticales, es decir, inhibiendo la sinaptogénesis y evitando el crecimiento excesivo del neuropilo.

Dada la extensa disminución en síntesis de 5-HT en hemisferio izquierdo, se sugiere conlleva a un déficit amplio en áreas de asociación, afectando lenguaje, memoria compleja, razonamiento, habilidades y funciones ejecutivas.

La importancia del reconocimiento del rol neurobiológico en el Autismo radica en la posibilidad de: identificar un marcador biológico, determinar la probable proteína involucrada y su localización cromosómica, intervención temprana y posibilidad de reconocimiento de la alteración fisiológica neuroquímica e intervención neurofarmacológica.

Bibliografía

1. Bailey A et al. "A clinicopathological study of autism". Brain 1998;121:889-905.
2. De Long R. "Autism: New data suggest a new hypothesis". Neurology 1999;52:911-916
3. Rapin I, Katzman R. "Neurobiology of autism". AnnNeurol 1998;43:7-14.
4. Zilbocius M et al. "Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study". AmJPsychiatry 1992;149:924-930.
5. Zilbovicius M et al. "Delayed maturation of the frontal cortex in childhood Autism". AmJPsychiatry 1995;152:248-252.

INMUNOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

ANTERO PERALTA MESTAS

Neuroinmunología es la sub-especialidad de Neurología que trata con desórdenes que implican el sistema inmunológico del hospedero en el proceso de la enfermedad. Hay tres niveles de tales desórdenes. La enfermedad neuroimmune clásica refleja un ataque inmune contra un antígeno nervioso enfermedad-específico contenido dentro de los sistemas nerviosos central (SNC) o periférico (SNP). Éste es un proceso autoinmune primario. Miastenia gravis, donde está involucrando un ataque inmune contra el receptor nicotínico de acetilcolina, es un claro ejemplo. Un segundo tipo de desórdenes neurológicos no tiene ningún antígeno blanco específico. Una respuesta inmune ocurre por razones secundarias dentro del tejido nervioso, produciendo daño y enfermedad. Éste es un desorden inmune-mediado. La Esclerosis Múltiple es un ejemplo representativo de semejante enfermedad neuroimmune secundaria. Hay ciertos desórdenes, finalmente, en que el daño inmune mediado no es central al proceso de la enfermedad pero tiene un papel en la amplificación/expresión de la enfermedad. La enfermedad de Alzheimer, con la reciente evidencia de un papel para los componentes inflamatorios dentro del SNC, es un ejemplo de semejante condición. Aunque no es realmente neuroimmune, los factores inmunes juegan algún papel en los rasgos de la enfermedad y tienen la importancia dentro de ésta. Como nuestra comprensión del sistema inmunológico y nuestra habilidad de examinar sus respuestas se han vuelto más sofisticadas, se encuentra que muchos desórdenes neurológicos tienen un componente inmune.

La interfase de Neurología e Inmunología involucra ciertos únicos rasgos. El SNC ha sido considerado un compartimento separado del cuerpo, aislado del sistema inmunológico sistémico. Está casi completamente desprovisto de un sistema linfático. No tiene un sistema inmunológico totalmente activador/operacional. La expresión

de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase I y II es muy baja, que limita la capacidad para la presentación del antígeno. Hay barreras hemato-encefálica (BHE) y del líquido cefalorraquídeo (LCR) especializadas, que limitan la penetración de moléculas y células desde el compartimento extraneural sistémico. A pesar de estas limitaciones, hay una comunicación activa entre los sistemas inmune y nervioso. Las barreras son relativas en lugar de absolutas, con penetración de muchas moléculas. Hay una regular vigilancia inmune del SNC por linfocitos activados periféricos. El SNC contiene sus propias células inmunes residentes, así como niveles bajos de células inmunes sistémicas. Dadas las condiciones apropiadas, la mayoría de las células de SNC pueden ser potenciadas para participar en las respuestas inmunes. Finalmente, eslabones anatómicos, fisiológicos, químicos y moleculares unen los sistemas nervioso e inmunológico, con la participación adicional del sistema endocrino. No es sorprendente que tantos desórdenes neurológicos se reconozcan ahora que involucren un componente inmune/inflamatorio.

APRECIACIÓN GLOBAL DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmunológico está diseñado para luchar contra patógenos invasores y otros factores extraños. Para hacer esto debe poder distinguir lo propio de lo extraño, y debe poder responder a los desafíos de múltiples no-propios diferentes. Es un hecho que el sistema inmunológico puede responder a por lo menos 10^8 - 10^{10} antígenos específicos diferentes, con expansión clonal de células efectoras. También tiene la habilidad de reconocer antígenos anteriores para montar una repuesta más rápida. El sistema inmunológico no es anatómicamente contenido. Es móvil y vigila el cuerpo entero. Los órganos inmunes principales consisten en la médula ósea y el timo, que son respectivamente críticos para el desarrollo de células B y T

respectivamente. Los órganos inmunes periféricos consisten en el sistema linfoide de ganglios, bazo y los tejidos linfoides mucosa-asociados independientes. Hay un tráfico intenso de células inmunes entre estos órganos, vía vasos sanguíneos o los sistemas linfáticos. Las células del sistema inmunológico infiltran todos los órganos del cuerpo.

Con estos rasgos de especificidad, memoria y movilidad, el sistema inmunológico puede cambiar constantemente, respondiendo a nuevos o antiguos desafíos. Finalmente el sistema inmunológico está bajo el mando genético. Está creado por una serie de genes de respuesta inmune que determinan rasgos únicos para cada individuo. Estos genes se enlazan a los genes del CMH. Los individuos muestran proporciones diferentes de subpoblaciones celulares, y segrega cantidades diferentes de citoquinas, basadas en parte en las diferencias genéticas.

LAS INTERCONEXIONES DEL SISTEMA

Existen entre el sistema nervioso, sistema inmunológico y el sistema endocrino eslabones críticos y sistemas de retroalimentación. Los tres sistemas comparten receptores y ligandos. Producen las sustancias comunes (neuropéptidos, neurotransmisores, hormonas, citoquinas). Estas sustancias comunes afectan los tres sistemas. Las conexiones anatómicas también existen, desde que el sistema nervioso inerva los órganos linfoides primarios y secundarios. Esta inervación puede alterar la función inmune y su reactividad. A su vez, los factores inmune y endocrino influyen sobre el sistema nervioso.

Nota: El campo de desarrollo de la psiconeuroinmunología se define con estas interconexiones. Este campo está en su infancia. Se volverá un componente importante en el futuro diseño de estrategias terapéuticas.

RESUMEN

Cuando nosotros nos volvemos más sofisticados en nuestra comprensión de salud y

enfermedad, el campo de la neuroinmunología se extiende. Reconocemos ahora que factores inmunes juegan un papel en muchos desórdenes neurológicos que afectan todas las partes del neuroaxis. Incluyen desórdenes de la corteza, médula espinal, nervio periférico, unión neuromuscular y músculo. Las enfermedades neuroinmunes pueden ser difusas o focales, y reflejan compromiso directo o efectos remotos. Estas condiciones neuroinmunes causan gran dolor y sufrimiento. Un mejor entendimiento del papel de los factores inmunes nos permitirá diseñar las terapias eficaces, y finalmente, medidas preventivas para estas condiciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Archelos JJ, Trotter J, Previtali S, Weisbrich B, Toyka KU, Hartung HP. "Isolation and characterization of an oligodendrocyte precursor derived B cell epitope in multiple sclerosis". *Ann Neurol* 1998;43:15-24.
2. Ballow M, Nelson R. "Immunopharmacology: Immunomodulation and immunotherapy". *JAMA* 1997;278:2008-2017.
3. De Shazo RD. "Future trends in allergy and immunology". *JAMA* 1997;278:2024-2025.
4. Fernández-Botrán R, Chilton PM, Ma Y. "Soluble cytokine receptors: their roles in immunoregulation, disease, and therapy". *Adv Immunol* 1996;63:269-336.
5. Fleisher TA, Tomar RH. "Introduction to diagnostic laboratory immunology". *JAMA* 1997;278:1823-1834.
6. Hohlfield R. "Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis: Principles, problems and perspectives". *Brain* 1997;120:865-916.
7. Huston DP. "The biology of the immune system". *JAMA* 1997;278:1804-1814.
8. Janeway CA, Travers P. "Immunobiology - The immune system in health and disease". *Current Biology/Garland*, New York 1994.
9. KKeane RW, Hickey WF. "Immunology of the nervous system". *Oxford University Press*, New York, 1997.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Dr. Carlos Sánchez

INTRODUCCION

Las enfermedades mitocondriales (EMs) constituyen un grupo heterógeno de trastornos del metabolismo oxidativo mitocondrial con base genética y afectación multisistémica. A partir del primer paciente descrito por Luft et al. en 1962, con un síndrome de hipermetabolismo no hipertiroides que presentaba un desacoplamiento entre la oxidación y la fosforilación, se han ido sucediendo descripciones clínicas y, con el tiempo, el término de enfermedad mitocondrial se ha ido restringiendo a los déficits del componente final del metabolismo oxidativo mitocondrial, esto es, la cadena respiratoria

Las alteraciones del metabolismo oxidativo son causadas por un mal funcionamiento de los procesos enzimáticos que tienen lugar en la matriz mitocondrial; esto es, la fosforilación oxidativa y el transporte electrónico (almacenamiento de energía), quedando excluidos otros trastornos mitocondriales relacionados con las fases previas.

EL GENOMA MITOCONDRIAL

Cada mitocondria posee su propio ADN circular de doble hebra con una longitud de 16,569 pares de bases. Contienen 37 genes que codifican la síntesis de 13 proteínas estructurales de la cadena respiratoria (7 subunidades del complejo I, 1 del complejo III, 3 del complejo IV y 2 del complejo V o ATPasa mitocondrial), 2 ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia (ARNt). El resto de enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el ADN nuclear. En cada célula existe un número variable de mitocondrias en función de los requerimientos energéticos de la misma y cada una de ellas tiene varias copias del genoma mitocondrial.

En esta llamada herencia mitocondrial o materna, se afectan todos los descendientes de una mujer afectada debido a la aportación exclusiva de mitocondrias por parte del gameto femenino al cigoto, lo que impide a los varones transmitir un trastorno de esta clase a su descendencia. La expresión fenotípica de este tipo de herencia viene, además, modulada por el fenómeno de heteroplasmia, que traduce la posibilidad de presentar un diferente porcentaje, el ADN mutado en cada célula o tejido, y el efecto umbral, que delimita la aparición de síntomas a partir de una cierta cantidad de ADN mitocondrial mutado, variable para cada tejido en función de sus necesidades energéticas.

CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son muy heterogéneas. Pueden presentarse como enfermedades fatales en el recién nacido, en los primeros años de la vida, durante la adolescencia y vida adulta, o incluso en edades avanzadas como enfermedades degenerativas.

Las EMs son enfermedades multisistémicas. Presentan múltiples síntomas y signos por afectación de diversos tejidos y órganos no relacionados fisiológica ni embriológicamente entre sí, como el corazón, riñón, glándulas endocrinas, sistema nervioso y músculo.

Siguiendo la clasificación biomolecular de las EMs, se han identificado numerosos defectos bioquímicos y genéticos específicos que se manifiestan clínicamente de una forma más homogénea (MELAS, MERRF, Kearns-Sayre, NARP, MNGIE), presentando el resto de defectos, de una forma variable, una amplia variedad de síntomas y signos comunes.

Las EMs pueden ser hereditarias o esporádicas. Aproximadamente el 10% de las proteínas mitocondriales están codificadas por el ADN mitocondrial y el resto por el ADNn. Los defectos del ADNn que interfieran en la síntesis de proteínas mitocondriales, o en el proceso de importación de dichas proteínas del citosol a la mitocondria, o alteren la comunicación intergenómica, presentan un patrón de herencia mendeliano. Sin embargo, los defectos del ADNmt, según la naturaleza del defecto molecular que presenten, pueden ser esporádicos si son reagrupamientos a gran escala (duplicaciones, deleciones o inserciones) o de herencia materna si es una mutación puntual.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento curativo de las EM, utilizándose vitaminas o fármacos como tratamiento paliativo, estando a la espera de terapias génicas futuras.

Bibliografía

1. Engel AG, Franzini-Armstrong C. "Myology". McGraw-Hill, New York, 1994:pp.1610-1660.
2. Swaiman KF. "Neurología Pediátrica". Mosby/Doyma Libros, 1996, pp.1379-1378.
3. Jiménez-Jiménez FJ, Molina-Arjona JA, Arenas J. "Enfermedades mitocondriales". Revista de Neurología 1998;(sup1):26.
4. De Vivo DC. "Diagnostic approach to a mitochondrial encephalopathy". AAN 1997 Annual Meeting;4:231(1)-231(30).
5. Schon EA. "Mitochondrial disorders: Basic and applied genetics". AAN 1997 Annual Meeting; 4:231(53)-231(86).

Existen procedimientos no agresivos: el primero que actúa sobre los mecanoreceptores y es efectivo en dolores transitorios entre los que tenemos masajes, calor, vibraciones y ultrasonido; el segundo actúa sobre el componente afectivo y es efectivo en dolores crónicos; aquí tenemos técnicas psiquiátricas de relajación como son la autosugestión y el yoga.

En el manejo quirúrgico del dolor se debe considerar los siguientes principios básicos:

- 1) La intervención no debe ser incapacitante;
- 2) El déficit sensitivo resultante debe cubrir toda la extensión de la zona dolorosa;
- 3) La remisión del dolor debe ser lo más completa y duradera posible; y
- 4) La intervención con elevado riesgo de morbilidad debe evaluarse cuidadosamente.

Entre los procedimientos quirúrgicos tenemos:

- 1) Estimulación eléctrica cerebral profunda en sustancia gris periacueductal o periventricular y del cordón espinal;
- 2) Administración directa de drogas en el SNC a nivel SA, epidural o intratecal e intraventricular con anestésicos locales o narcóticos;
- 3) Métodos ablativos intracraneales: cingulotomía, talamotomía medial y mesencefalotomía estereotáxica;
- 4) Métodos ablativos espinales: cordotomía, mielotomía comisural, lesión DREZ, rizotomía dorsal, gangliectomía de raíz dorsal y cordotomía sacral;
- 5) Simpatectomía posiblemente en causalgia mayor;
- 6) En nervios periféricos se realizan bloqueos con sustancias neurolíticas y no neurolíticas; también pueden hacerse neurectomías abiertas o percutáneas.

BIBLIOGRAFIA

1. Grenberg MS. "Hand Book of Neurosurgery". 1998
2. Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL. "The Practice of Neurosurgery". 1995.
3. Youmans JR. "Neurological Surgery". 1982.
4. Zarrans J. "Tratado de Neurología Clínica". 1997.
6. Lino N, Rodríguez M. "Dolor en Neurooncología". Revista Oncología SOLCA 1998;8.

ENFERMEDADES POR PRIONES

Dr. J. Huarcaya

Las Enfermedades por PRIONES en humanos fueron conocidas anteriormente como Encefalopatías Espongiformes Sub-agudas o Enfermedades lentas a virus.

Dentro de este grupo de enfermedades se incluyen a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, al Síndrome de Gerstmann-Sträussler, el kuru y el Insomnio Fatal Familiar. Estas enfermedades pueden ser a la vez **esporádicas** (sin causa aparente o sin antecedente familiar), **hereditarias** (con carácter autosómico dominante) y **transmisibles**. Este último aspecto fue el que adquirió más relieve y por ello se incluyó a estas enfermedades entre las infecciosas, y aún cuando sean enfermedades muy infrecuentes, en los próximos años ocuparán, probablemente, un lugar muy especial en la patología humana.

La transmisibilidad de la enfermedad ha sido demostrada por la inoculación intracerebral de homogeneizado de cerebros de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y kuru a animales de experimentación, los cuales desarrollaron lesiones neuropatológicas similares a las encefalopatías espongiformes de los humanos.

Prusiner, premio Nobel 1997, rechazó que el agente transmisor de estas enfermedades sea un virus porque no contiene ácidos nucleicos, y propuso el término de "**PRION**" para denominar a las partículas proteicas infecciosas, causantes de todas estas variedades humanas o animales de encefalopatías espongiformes.

La proteína **PRION** (**PrP^c**), es una proteína hidrófoba de estructura tridimensional, sensible al catabolismo de las proteasas, que se encuentra normalmente en la membrana neuronal y cumpliría funciones importantes en la plasticidad sináptica e inhibición neuronal.

La proteína anormal, causante de enfermedad, se denomina **PrP^{sc}** o **PrP^{res}**. Su insolubilidad y resistencia a las proteasas se atribuye a un defecto conformacional, y ésta a su vez, a un plegamiento de su estructura espacial en lámina beta.

La **PrP^{res}** se puede adquirir por:

- Mutación del gen **PRNP**, que codifica la producción de esta proteína y se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 20 en las **formas hereditarias**.
- Inoculación (implantes de tejidos infectados) o canibalismo (kuru), en las **formas adquiridas**.
- Conversión espontánea de la **PrP^c** en **PrP^{res}**, en las **formas esporádicas**.

La acumulación de la proteína **PrP^{res}** dentro de la neurona induce a la formación de placas amiloides, vacuolización, proliferación astrocitaria y por último, apoptosis neuronal. Este cuadro neuropatológico es similar para las enfermedades por priones y las lesiones se encuentran en forma difusa en la sustancia gris cortical, ganglios basales, cerebelo, tronco y médula espinal

En estos desórdenes neurodegenerativos, las características clínicas más importantes son: la **demencia**, asociada con trastornos del movimiento (**mioclonías**), **síndromes cerebeloso y piramidal**; son de curso evolutivo rápidamente progresivo y siempre llevan a un desenlace fatal.

Los exámenes auxiliares no histopatológicos, son inespecíficos para el diagnóstico en los estadios clínico y pre-clínico. Aún no existe ningún tratamiento curativo ni preventivo específico; sin embargo, deben tomarse precauciones para evitar el contagio cuando se manipulan los cerebros de estos pacientes y evitar los trasplantes o donación de sus órganos.

BIBLIOGRAFIA

1. Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T and Collinge J. "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year old in the UK". *Lancet* 1995;**346**,1155.
2. Campbell TA, Palmer MS, Will RG, Gibb WRG, Luthert P, and Collinge J. "A prion disease with a novel 96-base pair insertional mutation in the prion protein gene". *Neurology* 1996;**46**:761-766.
3. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck, E, Daniel PM *et al.* "Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee". *Science* 1968;**161**:388-389.
4. Mastrianni JA, Iannicola C, Myers R, Prusiner SB. "Identification of a new mutation of the prion protein gene at codon 208 in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease". *Neurology* 1995;**45**,Suppl4:A201.
5. Collinge JP, Mark S. "Prion Diseases". Oxford University Press, 1997.

VIH Y DEMENCIA POR VIH

Dr. Héctor E. Castro V.

La demencia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ocurre en un 10 a 20% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Tienen un cuadro clínico caracterizado por una demencia subcortical -es decir, por la tendencia a presentar discapacidades en la memoria después de otros síntomas cognitivos como inatención, indiferencia y enlentecimiento psicomotor-; así como marcados trastornos motores (vg. incoordinación).

Este cortejo sintomático que ha sido denominado *Complejo Demencia SIDA* o *Demencia por VIH* tiene, según algunas comunicaciones, un correlato anátomo-patológico: la encefalitis por VIH, que tiene una constelación de hallazgos entre los que se incluyen atrofia cerebral (sobretudo en las sub-poblaciones frontales y parietales, con una pérdida celular que varía entre 18 a 50%, además de reducción del núcleo caudado), desmielinización, células gigantes multinucleadas, pérdida neuronal (apoptosis), inflamación (con masiva presencia de macrófagos), nódulos microgliales, astrocitos y alteraciones en las células del endotelio capilar.

La demencia por VIH puede distinguirse de otras enfermedades virales del sistema nervioso central (SNC) por su cronicidad, la escasez relativa de células infectadas y la limitada y poco convincente evidencia de infección neuronal, a despecho de la riqueza existente en cuanto a deterioro motor y cognitivo se refiere. Se ha comprobado la existencia de VIH en la microglia y macrófagos principalmente, pero además se le ha encontrado en astrocitos y células endoteliales. Dadas las estirpes neuronales comprometidas, se plantea la hipótesis de que determinados factores o neurotoxinas que se originan a partir de las células infectadas, serían las responsables del progresivo deterioro neurológico.

Entre estas sustancias, se han considerado como neurotoxinas potenciales a las proteínas virales gp120, gp41 y tat, así como a una serie de compuestos sintetizados por el mismo hospedero, como el factor activador de plaquetas (FAP), factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), radicales libres, óxido nítrico, proteína Nef, aminoácidos excitatorios, interferón-gamma (IFN-gamma), interleukina-1-beta (IL-1-beta), factor nuclear kappa-beta, ácido araquidónico y ciertas excitotoxinas (glutamato, cisteína, ácido quinolínico). Además, un reciente e importante hallazgo ha sido el incremento en la expresión de algunas beta-quimokinas (proteína inflamatoria de macrófagos [MIP 1-alfa y 1-beta], pequeña citokina inducible A5 [SCYA5], pero aún más gravitante es el aumento en la concentración de receptores de quimokinas, ya que se ha descubierto que estos funcionan como co-receptores junto con el CD4 en la superficie del macrófago, mediando la unión a gp120 del VIH-1; y por lo tanto, la infección. Los receptores de quimokinas involucrados en este fenómeno son el CCR5, CCR3 y últimamente, CXCR4, que se hallan en la microglia, astrocitos, neuronas y células vasculares del endotelio. Inclusive, anticuerpos dirigidos hacia los receptores de quimokinas pueden también bloquear la infectividad por VIH en cultivos de células del SNC.

Aunque hasta el momento no se tienen marcadores definidos para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con demencia por VIH, recientes estudios señalan que no existe correlación entre la carga viral en líquido cefalorraquídeo (LCR) y el grado de disfunción neurológica. Por otro lado, la determinación de la concentración de macrófagos y microglia sí parece tener un correlato con el cuadro demencial. Otros elementos en estudio al respecto, son la beta-2-microglobulina, la neopterina, los anticuerpos anti-gp120 y anti-gp160, la colina cerebral e inclusive, el N-acetil aspartato; todos ellos en LCR. Las opciones actuales de tratamiento para la demencia por VIH se reducen al uso de la zidovudina, con resultados aún poco satisfactorios y temporales. El futuro todavía espera las conclusiones de los estudios que se realizan con memantine (anti-parkinsoniano, antagonista NMDA), el factor de crecimiento trófico B1 (TGB-B1), benzodiazepinas (como inmunomoduladores) y la zidovudina asociada a ácido valproico o a otros anti-retrovirales.

Quedan muchas dudas que responder, sobretudo acerca de la virulencia del VIH, de la real importancia de la carga viral a nivel del LCR y del parénquima, de la eficacia concreta que pudieran tener las alternativas terapéuticas antes mencionadas; y finalmente, el poder llegar a la certeza de que el SNC funciona como una especie de "santuario" para el VIH. Todo ello, es ahora un reto para los investigadores.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Neurology AIDS Task Force. "Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection". *Neurology* 1991;41:778-785.
2. Bell JE, Brett RP, Chiswick A, Simmonds P. "HIV encephalitis, proviral load and dementia in drug users and homosexuals with AIDS". *Brain* 1998;121:2043-2052.
3. He J, Chen Y, Farzan M, Choe H. "CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia". *Nature* 1997;385:645-649.
4. Medrano L, Contreras G, Pérez L, Nájera R. "La infección del cerebro por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)". *SESIDA* 1996;7:1-7.
5. Shi B, Raina J, Lorenzo A, Busciglio J. "Neuronal apoptosis induced by HIV-1 Tat protein and TNF: potentiation of neurotoxicity mediated by oxidative stress and implications for HIV-1 dementia". *JNeuroVirol* 1998;4:281-290.

COGNICION Y CORTEX

Dr. Reynaldo Romero Ortiz

Introducción

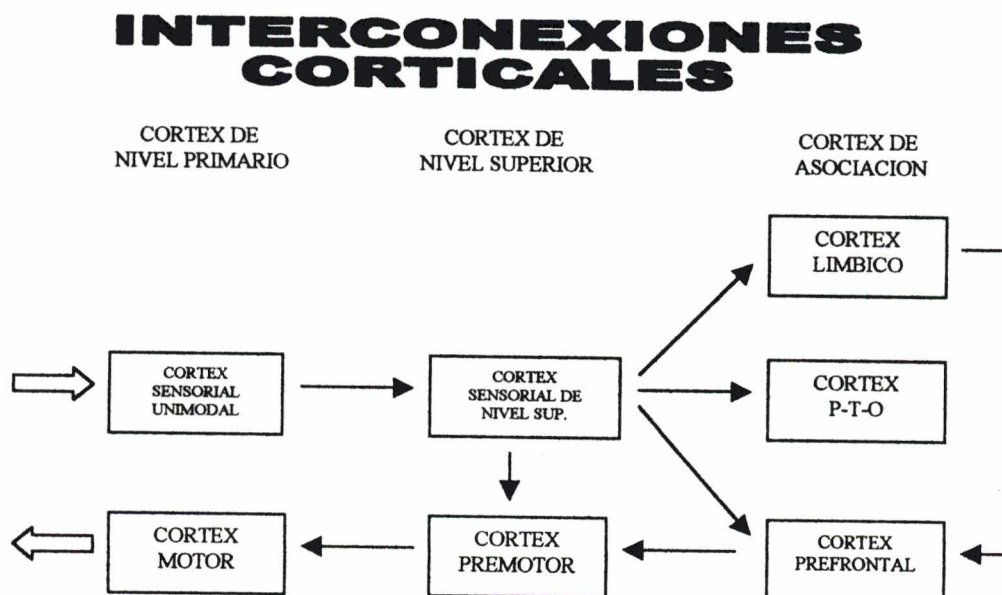
- Las investigaciones de los procesos cognitivos indican que las funciones más complejas del encéfalo están focalizadas. Sin embargo, ninguna parte del cerebro funciona tan bien por separado como en conjunto.
- El conocimiento de la localización de las funciones cognitivas procede de los estudios de las áreas de asociación cerebral en su capacidad de integración y procesamiento de los diferentes tipos de información.

Neurobiología cognitiva

Los procesos cognitivos se generan por fenómenos de plasticidad sináptica, es decir, por mayor generación de conexiones sinápticas, síntesis de nuevas proteínas (fosforilación, metilación), ácidos nucleicos, desencadenados por sistemas de segundos mensajeros (AMPc, DAG, Ca) regulando la expresión génica para la reverberación del sistema.

Interconexiones corticales

Los diversos estímulos aferentes son recibidos en el córtex primario, pasando luego a las áreas de nivel superior que se encargan de un procesamiento más detallado de la sensación para posteriormente proyectarlas a las áreas de asociación cortical.



Áreas de asociación

1. Córtex pre-frontal:

Se ocupa de la integración y expresión de la conducta cognitiva, de la planificación y ejecución de actos motores complejos;

2. Córtex parieto-temporo-occipital:

Se ocupa de la integración de las funciones sensoriales y del lenguaje;

3. Córtex límbico:

Se ocupa del proceso de la memoria y de los aspectos emocionales y motivacionales de la conducta.

TABLA No. 1

	DENOMINACION FUNCIONAL	LOBULO
S E N S O R I A L	CORTEX PRIMARIO	
	• SOMATOSENSORIAL	PARIETAL
	• VISUAL	OCCIPITAL
	• AUDITIVO	TEMPORAL
	CORTEX SUPERIOR	
	• SOMATOSENSORIAL	PARIETAL POST.
	• VISUAL	OCCIP. TEMPORAL
	• AUDITIVO	TEMPORAL
M O T O R	CORTEX PRIMARIO	
	• MOTOR	FRONTAL
	CORTEX SUPERIOR	
	• PREMOTOR	FRONTAL
A S O C I A C I O N	CORTEX DE ASOCIACION	
	• PARIETOTEMPOROCCIPITAL (sensorial, lenguaje)	P-T-O
	• PREFRONTAL (conduc.cognitiva y planif.motora)	FRONTAL
	• LIMBICO (emoción y memoria)	TEMPORAL Y FRONTAL

BIBLIOGRAFIA

1. Kandel ER. "Neurociencia y conducta". Editorial Prentice, Columbia, 1997. cap.19 y 35.
2. Passingham RE. "The frontal lobes and voluntary action". Oxford University Press, 1993.
3. Pendya DN. "Association areas of the cerebral cortex". TRENDS 1992:386.
4. Hodges JR. "Valoración cognitiva". Editorial Prous, University of Cambridge, 1996:47.

RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL Y EPILEPSIA

Dr. Angel Anicama Hernández.

La Resonancia Magnética Funcional (RMf) es una nueva alternativa no invasiva para el “mapeo” de las funciones cognitivas, y en contraste a la convencional imagen por resonancia magnética, la cual demuestra primariamente sólo información estructural, es usada para identificar regiones del cerebro que se ponen en funcionamiento durante actividades cognitivas, sensoriales y otras (1).

La obtención de imágenes por resonancia magnética funcional se basa en el aumento del flujo sanguíneo regional cuando un área cerebral aumenta su actividad neuronal, así como también en el principio físico de las propiedades paramagnéticas de la deoxihemoglobina.

Linus Pauling sostuvo que el estado magnético de la hemoglobina cambia con el estado de oxigenación.

Cuando aumenta la actividad cerebral durante la ejecución de una tarea cognitiva, aumenta el flujo sanguíneo en dicha zona, aumentando la proporción de oxihemoglobina y disminuyendo la de deoxihemoglobina lo cual origina pérdida de señal dentro y alrededor de los vasos sanguíneos (2).

Resonancia Magnética Funcional permite realizar estudios del sistema visual, corteza motora, lenguaje, localización del control del cerebelo, así como el desplazamiento patológico de la corteza elocuente (3). En estudios del lenguaje realizado en cien sujetos voluntarios se demostró que el 76% de sujetos zurdos tienen lateralización en el hemisferio izquierdo, 14% tienen actividad bilateral y el 10% tienen lateralización en el hemisferio derecho (4).

La más importante aplicación clínica de esta emergente tecnología es la evaluación pre-quirúrgica de pacientes con epilepsia. RMf tiene una alta resolución espacial y temporal que permite “mapear” la actividad clínica y subclínica asociada con crisis epilépticas(5). Otros estudios demuestran que la localización espacial de RMf es más exacta que el registro electroencefalográfico con electrodos subdurales en predecir el sitio de terapia quirúrgica exitosa.

Estudios de lateralización del lenguaje con RMf en pacientes con epilepsia cuyo foco se localizó en lóbulo temporal izquierdo no mostraron diferencias

significativas entre varones y mujeres con epilepsia y voluntarios normales. Sin embargo, la lateralización del lenguaje puede ser afectada por el foco epileptogénico en la corteza frontal y parietal izquierdas(6).

Las medidas de lateralización del lenguaje obtenido por el test de Wada, método invasivo que se realiza mediante anestesia hemisférica por vía angiográfica en pacientes seleccionados, tienen alta correlación con RMf en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

RMf es entonces un método no invasivo que permite aprovechar la calidad morfológica de las imágenes por resonancia magnética, además de estudiar los cambios imagenológicos inducidos (sensorial, motor, cognitivo) o eventos críticos clínicos o subclínicos (estudio de foco epileptógeno), en este último caso con finalidad quirúrgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Engel J, Pedley T. "Epilepsy: a comprehensive textbook". Lippincott-Raven, 1998; Vol. I; 1053-65.
2. Jackson G, Connelly A, Cross J, Gordon I, Gadian D. "Functional magnetic resonance imaging of focal seizures". *Neurology* 1994;44:850-6
3. Latchaw R, Ugurhil K, Hu X. "Functional MR imaging of perceptual and cognitive functions". *Neuroimaging Clinics of North America* 1995;5,2:193-205
4. Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevilla A. "Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI". *Neurology* 1999; 52:1038-43
5. Dextre J, Sirven J, Alsop D, O'Connor M, Frech J. "Localization of subclinical ictal activity by functional Magnetic Resonance Imaging: Correlation With Invasive Monitoring". *Ann Neurol* 1995; 38:618-24
6. Van der Kallen B, Morris G, Zerrin F, Van Eming L, Thijssen H, Haughton V. "Hemispheric language dominance studied with functional MR: Preliminary study in healthy volunteers and patients with Epilepsy". *Am J Neuroradiol* 1998;19:73-7.

Alfa-sinucleína y Enfermedad de Parkinson

M. Vélez

Introducción:

Una joven familia de proteínas está emergiendo como protagonista en procesos neuronales fundamentales. Los miembros de esta familia han recibido diferentes nombres, pero a la actualidad representan el producto de tres genes, expresados predominantemente en el tejido nervioso y que se conservan inalterables entre los vertebrados. Se les denomina alfa, beta y gamma sinucleínas, y su nombre ha sido tomado de la evidencia de que se encuentran en el núcleo de los depósitos característicos de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson (EP).

Antecedentes históricos:

Maroteaux L et al. JNeurosci 1988;8:2804-15.

Nakajo S et al. EuroJBiochem 1993;217:1057-63.

Ueda K et al. ProcNatlAcadSci USA 1993;90:11282-86.

George JM et al. Neuron 1995;15:361-72.

Características químicas:

Todas las sinucleínas comparten la pérdida de la repetición de una secuencia luego de los primeros 93 residuos, provocando una variación en su hidrofobicidad, con una periodicidad estricta de 11, periodicidad de este tipo característica de las hélices anfipáticas de las apolipoproteínas, y si una estructura helical secundaria es asumida por la sinucleína, se produce un reordenamiento anfipático en los aminoácidos.

Características funcionales:

Alfa y beta sinucleína (y probablemente gamma sinucleína) se encuentran en abundancia en las terminaciones pre-sinápticas, como lo demuestran los estudios inmunohistoquímicos. No parecen ser un elemento constituyente de las sinapsis pero pueden añadirse luego de la sinaptogénesis inicial. Así, la estructura, función y localización de la proteína podría estar sujeta a regulación por señales asociadas a la actividad sináptica, crecimiento neuronal o ambas.

Rol de la sinucleína en la EP:

Estuvo más firmemente establecido por el hallazgo de que es un componente principal de los cuerpos de Lewy en la EP. Ellos son relativamente específicos para la EP y son considerados patognomónicos y necesarios para su diagnóstico post mortem.

La mayoría de los cuerpos de Lewy tiñen para alfa sinucleína y ubiquitina y algunos sólo para alfa sinucleína pero ninguno tiñe sólo para ubiquitina. Lo vigoroso y específico de esta tinción ha llevado a los patólogos a reemplazar la anti-ubiquitina por la anti-alfa-sinucleína como la tinción standard diagnóstica para cuerpos de Lewy.

La investigación del linaje Contursi mostrando una herencia autosómica dominante de parkinsonismo con patología de cuerpos de Lewy llevo al ☐mapeo☐ de un locus en el cromosoma 4q21-23, designado PD-1. Estos autores han identificado una transición G → A a la posición 209 en

el exón 4, que provoca la sustitución de alanina por treonina en el gen del alfa sinucleína (A53T), proponiendo que esta mutación sea necesaria para la presentación del síndrome.

Hay características de la neurona dopaminérgica que pueden darle una marcada susceptibilidad de toxicidad por la sinucleína anormal, que incluyen potencialmente a la generación de "free radicals" en exceso debido a un acelerado metabolismo de la dopamina (DA), insuficiencia del complejo I mitocondrial o la acumulación local de hierro. El stress oxidativo puede servir como un potente gatillo para la apoptosis neuronal, el presunto mecanismo en la EP. Actualmente lo que se desea es hallar la relación entre las consecuencias funcionales de la sinucleína aberrante y el inicio de la cascada apoptótica final. Consecuentemente, la proteína anormal actuaría como un segundo mensajero que activaría el proceso tóxico.

Preguntas de interés inmediato incluyen la distribución y relación de las características de la sinucleína anormal en los humanos y la naturaleza de sus efectos en cerebros animales, especialmente primates, con la introducción de técnicas transgénicas.

Bibliografía

1. Golbe LI. Alpha-Synuclein and Parkinsons disease. *MovDisord*1999;14:6-9.
2. Clayton DF, George JM. The synucleinas: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurdegeneration and disease. *TINS* 1998;21:249-254.
3. Chase TN. A gene for Parkinson Disease. *ArchNeurol* 1997;54:1156-1157.
4. Polymeropoulos MH et al. Mapping of a gene for Parkinsons disease to chromosoma 4q21-23. *Science* 1996;274:1197-1199.
5. Neystat M et al. Alpha-synuclein expression in substantia nigra and cortex in Parkinsons disease. *MovDisord* 1999;14:417-422.

LOS POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES EN LAS RADICULOPATIAS LUMBOSACRAS: RESULTADOS PRELIMINARES

**Castillo JL, Asahi H*, Cáceres M, Campero M, Stuardo M,
Verdugo A, Orellana P.**

INTRODUCCION:

Las radiculopatías lumbosacras constituyen un problema médico altamente prevalente, sin que existan evaluaciones electrofisiológicas específicas. En el estudio de conducción nerviosa periférica, la onda F y el reflejo H serían los más útiles, pero en el primer caso estaría limitado al componente motor, y en el otro a la raíz S1. La electromiografía (EMG) de músculos paraespinales puede revelar denervación de un miotoma determinado pero puede tardar tiempo en aparecer.

Los Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESSs) son un examen objetivo de la función sensorial, pero habitualmente se utilizan nervios mixtos que incluyen varias raíces. En los últimos años se ha planteado el uso de los PESSs por estimulación de dermatomas o nervios cutáneos para aumentar la especificidad de la estimulación, pero los resultados han sido controversiales y difíciles de comparar debido a la diferencia en los métodos usados, especialmente en los criterios de selección de los pacientes.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad diagnóstica de los PESSs de nervios cutáneos y dermatómicos en radiculopatías L5 y S1 y compararlos con los otros exámenes neurofisiológicos.

PACIENTES Y METODOS:

A los pacientes que cumplieran los siguientes criterios: 1) Cuadro clínico compatible con radiculopatías L5 o S1 (dolor radicular con distribución L5 o S1) de hasta un año de evolución; 2) Con estudio de imágenes (TC o RM de columna lumbosacra) compatible con hernia del núcleo pulposo, con compresión radicular sin raquiestenosis adyacente; 3) Sin patología neurológica previa, incluyendo operaciones por radiculopatías y sin cuadro compatible con polineuropatía al examen clínico; se les realizó en ciego y previo consentimiento informado, un estudio electrofisiológico de conducción nerviosa (VCN), EMG y PESSs.

El estudio VCN y EMG -según técnica clásica (Kimura)- incluyó n. tibiales, peroneos, onda F y reflejo H, n. surales; y los músculos examinados: extensor hallucis, gastrocnemius medial, tibiales anteriores y paraespinales, en ambos lados.

El estudio de los PESSs comprendió:

- Nervios cutáneos: N. sural (S1) detrás del maleolo lateral; n.peroneo superficial (L5), 12 cm proximal al maleolo lateral. Registro a 2 cm detrás de Cz Cz'-Fpz y C3'/C4' (ipsilateral)-Fpz. Intensidad: 2,5 veces el umbral sensitivo.
- Dermatomas: S1: en cara lateral de la quinta articulación metatarso-falángica. L5: en cara medial de la primera articulación metatarso-falángica. Registro a 2 cm detrás de Cz Cz'-Fpz y C3'/C4' (ipsilateral)-Fpz. Intensidad: 2,5 veces el umbral sensitivo.

Se realizó una estandarización en sujetos normales. Los valores de los PESSs fueron considerados anormales si no se obtenía registro de potencial, si existía una latencia interlado mayor a 2,5 DS del promedio normal para ese segmento, o una latencia absoluta que excediera la línea de regresión de talla y latencia por más de 2,5 ES.

RESULTADOS:

Hasta la fecha se han estudiado 17 pacientes, 9 hombres y 8 mujeres, cuyas edades fluctuaron entre los 14 y los 52 años, con cuadro clínico de radiculopatía izquierda en 9 y derecha en 8, con un tiempo de evolución de síntomas promedio de 16 semanas (entre 3 y 52 semanas). Al momento del estudio, 15 pacientes presentaban dolor lumbar irradiado a una extremidad, 12 pacientes con déficit sensitivo y 12 con déficit motor; sólo un paciente no presentaba déficit sensitivo ni motor.

Los PESSs registrados estaban alterados en 10 de los 17 pacientes (59%). 7 de ellos fueron concordantes con el diagnóstico clínico-imagenológico. Las alteraciones consistieron en que en un paciente no se registró potencial; una diferencia de latencia interlado mayor a 2,5 DS en 2 sujetos; latencia absoluta que supera la línea de regresión en más de 2,5 DS en un paciente; y diferencia interlado y latencia absoluta prolongada en 3 casos. Los PESSs detectaron alteración de L5 en un caso (por estimulación dermatómica) y compromiso de S1 en 6 casos (4 por estimulación dermatómica y 2 de n. cutáneos). En 2 casos en que la EMG y la VCN fueron normales, los PESSs estaban alterados en las raíces correspondientes. En un paciente con alteraciones electromiográficas de la raíz L5, cuyas imágenes eran compatibles con compromiso de L5 y S1 del mismo lado, los PESSs evidenciaron compromiso de S1. En 7 casos con radiculopatía, los PESSs resultaron normales.

CONCLUSIONES:

Los resultados preliminares de este estudio revelan que la sensibilidad de los PESSs es de 12% para los PESSs dermatómicos L5, 0% para el peroneo superficial, 36% para los PESSs dermatómicos S1 y 18% para el sural, siendo mayor para los PESSs por estimulación dermatómica.

A pesar del importante número de falsos negativos, los PESSs contribuyen al diagnóstico de la radiculopatía en 2 casos en que la EMG y la VCN eran normales.

Los PESSs por estimulación dermatómica serían más sensibles que los que se obtienen por estimulación de n. cutáneos.

En el examen físico, la mejor correlación con el estudio de imágenes fue el reflejo aquiliano abolido para radiculopatía S1.

La EMG y la VCN presentan falsos positivos y negativos.

BIBLIOGRAFIA:

1. Aminoff M, Goodin D, Parry G. "Electrophysiologic evaluation of lumbosacral radiculopathies. Electromyography, late responses, and somatosensory evoked potentials". *Neurology* 1985;35:1514-1518.
 2. Aminoff M, Goodin D, Barbaro N. "Dermatomal somatosensory evoked potentials in unilateral lumbosacral radiculopathy". *AnnNeurol* 1985;17:171-176.
 3. Katifi H, Sedwick E. "Evaluation of the dermatomal somatosensory evoked potential in the diagnosis of lumbosacral root compression". *JNeurolNeurosurgPsychiatry* 1987;50:1204-1210.
 4. Walk D, Fisher M, Doundoulakis S. "Somatosensory evoked potentials in the evaluation of lumbosacral radiculopathy". *Neurology* 1992;42:1197-1202.
- Dumitru D, Dreyfuss P. "Dermatomal/segmental somatosensory evoked potential evaluation of L5/S1 unilateral/unilevel radiculopathies". *Muscle Nerve* 1996;19:442-449.

TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS RACEMOSA CON ALBENDAZOL: Presentación de dos casos.

Winston Rodríguez Parravicini.

Se presentan dos casos de tratamiento de cisticercosis racemosa con albendazol. En ambos casos, se presentó sintomatología neurológica de la encrucijada fronto-témporo-parietal. Los dos pacientes provenían de zonas endémicas. Las imágenes tuvieron características de una cisticercosis racemosa en el valle de Silvio. Se consideró la opción quirúrgica para su tratamiento. Sin embargo, ninguno de ellos consentía la intervención quirúrgica.

Una vez controlados los signos de hipertensión endocraneana, se inició el tratamiento con albendazol a dosis de 15mg/k/d, por 20 días más corticoides y anticonvulsivantes, con evolución clínica y tomográficamente favorable. Ambos casos requirieron de un segundo curso de albendazol hasta la desaparición completa de los cisticercos. Uno de ellos, pese a la desaparición de las lesiones iniciales y después del re-tratamiento, progresó hasta la hidrocefalia con signos de hipertensión endocraneana.

Se discuten los recientes estudios que sugieren la eficaz alternativa del albendazol como tratamiento de la neurocisticercosis racemosa frente al tratamiento quirúrgico.

CORTESÍA
RES**MASA**
RESONANCIA MAGNETICA S.A.