

Primer homotrasplante fetal homotópico de estriado para el tratamiento de la enfermedad de Huntington

IGNACIO MADRAZO*
CARLOS CUEVAS*
HUGO CASTREJON*
GABRIEL GUIZAR-SAHAGUN*
REBECA E. FRANCO-BOURLAND**
FEGGY OSTROSKY-SOLIS***
MARICARMEN AGUILERA*
EDUARDO MAGALLON*

Resumen

El uso de injertos cerebrales, útiles para restaurar la función en modelos animales de enfermedad de Huntington (EH), se aplicó en una mujer de 37 años de edad con EH moderada a grave, de nueve años de evolución. Se trasplantaron los dos estriados de un feto humano de 13 semanas de edad gestacional en cuatro cavidades hechas en la pared ventricular del núcleo caudado derecho. Diez meses después de la cirugía, las evaluaciones neurológica y neuropsicológica de la paciente revelaron la estabilización de su sintomatología y de la mayor parte de sus indicadores neuropsicológicos. Hubo mejoría moderada de los movimientos coreicos, principalmente los de la cara; de la capacidad para definir y expresar ideas en forma oral y escrita; de su agilidad articularia, así como en sus actividades cotidianas y en su comportamiento social. Ocurrió deterioro leve de la postura y la marcha; además se deterioraron su sistema sacádico y nistagmo optocinético, así como sus funciones visoespaciales y visoperceptuales.

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE HUNTINGTON; TRASPLANTE A CEREBRO HUMANO; ALOINJERTO FETAL HUMANO

Summary

Fetal brain grafting has been used successfully in the restoration of striatal function in rat and non human primate models of Huntington's disease (HD). This is a report of the first clinical trial of this procedure applied to a 37 year old Mexican female with moderate to severe HD of 9 years evolution. The two striata from a 13 week-old human fetus were homotopically transplanted to 4 cavities in the ventricular wall of the right caudate nucleus. The months after surgery, her neurologic and neuropsychologic evaluations revealed the stabilization of many of her signs and most neuropsychologic parameters, a moderate improvement of her choreic movements, predominantly in the face, of her ability to define and express ideas in oral and written form, and of her articulatory agility, as well as of some activities of her daily life and social behavior. There was a slight deterioration of her gait and posture. Her saccadic system and optokinetic nystagmus, and her visuospatial and visuperceptual functions were deteriorated.

KEY WORDS: NEURODEGENERATIVE DISEASE; HUMAN BRAIN GRAFTING; HUMAN FETAL ALLOGRAFT

*Unidad de Investigación Clínica en Neurología y Neurocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correspondencia: Dr. Ignacio Madrazo. Calz. de Tlalpan 4430, col. Toriello Guerra, 11050 México, D. F.

**Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

***Departamento de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México

Introducción

Diez años después de los estudios de trasplantes cerebrales en modelos animales de varias enfermedades humanas, el potencial clínico de los injertos cerebrales se ha hecho evidente, principalmente durante los últimos cinco años por su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP)¹. Se consideró a la EP como el mejor punto de arranque para probar el potencial clínico de los injertos cerebrales en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, por la supuesta simplicidad de su fisiopatología, es decir, la disrupción de la vía dopaminérgica nigroestriada.

Inicialmente, se pensó que el trasplante de células cromafines al núcleo caudado (NC) podría corregir esta deficiencia, merced a liberación de dopamina (DA), y así quedar controlada la función del núcleo estriado.^{2,3} Posteriormente y por medio de estudios experimentales en animales, se hizo evidente que los efectos benéficos de los injertos cerebrales paraneuronales involucran mecanismos de acción mucho más complejos, que incluían actividad trófica, integración con el cerebro hospedador, y posiblemente una acción neuroprotectora contra la excitotoxicidad. También se comprobó que en el cerebro, el potencial de restauración del tejido neuronal fetal era mayor que el del tejido endocrino solo. Estas observaciones llevaron a nuestro grupo⁴ y a otros⁵⁻⁷ a restablecer con éxito funciones cerebrales perdidas en pacientes parkinsonianos con el implante cerebral de mesencéfalo ventral fetal humano.

Actualmente, nuestro grupo se halla en el proceso de evaluar el potencial de injertos cerebrales homotípicos de tejido estriado fetal en el tratamiento de la enfermedad de Huntington (EH), con base en su efectividad para restaurar la función estriada perdida en animales de experimentación.^{8,9} La EH es una alteración neurológica genética, intratable y fatal. Su cuadro clínico no fluctuante y sin polimorfismo, permitiría una evaluación clínica más precisa del efecto del injerto sobre los signos y síntomas de esta enfermedad, a diferencia de lo que sucede en los casos de trasplante a parkinsonianos, en los que fluctuaciones y polimorfismo confunden la evaluación clínica.¹ Si bien es cierto que la neuropatología de la EH es más compleja que la de EP, también es de esperarse una acción más compleja del homoinjerto estriado fetal sobre el estriado mutante.

En el presente trabajo se comunican las evaluaciones neurológicas, neuropsicológicas e imagenológicas del primer paciente con EH, diez meses después de habersele realizado un homotrasplante homotípico unilateral de estriado fetal.

Pacientes y métodos

La paciente es una mujer mexicana de 37 años de edad con antecedentes familiares de EH. La transmisión genética de la enfermedad en esta familia es compatible con un patrón hereditario autosómico dominante de penetrancia completa. (Fig. 1) De sus ocho hermanos, cinco heredaron la enfermedad y de éstos, cuatro han muerto. La paciente es casada y tiene tres hijos. Tiene una escolaridad de 11 años y exhibe tabaquismo severo y alcoholismo ocasional.

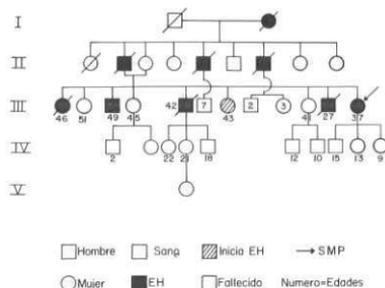


Fig. 1. Árbol genealógico de EH. La transmisión genética de la enfermedad de la paciente es compatible con un perfil hereditario autosómico dominante de penetrancia completa. El hermano de la paciente de 49 años de edad murió después de hacer este árbol genealógico, al tiempo de que la paciente se admitió para cirugía.

Inicio su padecimiento con alteraciones psicomotoras a los 28 años de edad. Con base en su descripción y la de sus familiares durante los primeros seis años de evolución (1982-1987), y nuestras observaciones durante los siguientes tres años (1988-1990) hasta el momento de la cirugía, se identificaron tres etapas. Durante la etapa I (1982-1984), la paciente mostró indiferencia, pérdida de la iniciativa, inatención, despreocupación, olvido de acontecimientos recientes, apatía lentamente progresiva, desalino y descuido de sus hijos, pérdida de actividades sociales, y aparición de algunos movimientos involuntarios abruptos en las extremidades superiores, que interferían con la escritura y empeoraban con los movimientos voluntarios propositivos.

La etapa II (1985-1987), se caracterizó por aumento de los movimientos coreicos en la cara, cuello, lengua, tórax y extremidades inferiores. Las disfunciones motoras empezaron a interferir gradualmente con sus actividades cotidianas. Surgieron alteraciones del equilibrio, dificultad para la marcha y disartria.

En la etapa III (1988-1990), las actividades cotidianas de la paciente ya estaban seriamente alteradas. El habla se caracterizaba por pausas inadecuadas, prolongación de algunos fonemas e hipofonía leve, lo que la hacía ininteligible en ocasiones. Estaba orientada en persona, espacio y tiempo con talante sensiblemente disminuido. Había disminución en la atención, y memoria episódica alterada. En la interpretación de refranes y en la búsqueda de semejanzas y diferencias en pares de palabras, daba respuestas concretistas. Mostraba alteraciones visomotoras caracterizadas por dificultad para copiar figuras tridimensionales, y su escritura era lenta, torpe y en ocasiones intercambiaba letras. En esta etapa, sus movimientos anormales eran generalizados, constantes, abruptos, rápidos, irregulares y se provocaban o acentuaban con los movimientos propositivos e interferían de manera importante con sus actividades motoras cotidianas. La marcha era más difícil, con acentuación de las características coreiformes y caídas ocasionales; las alteraciones del equilibrio habían progresado, y los movimientos de la cara y de la lengua habían empeorado notablemente, lo que interfería con la deglución de los alimentos sólidos. Había disminución del tono muscular, pero la fuerza estaba conservada.

Se filmó a la paciente en la realización de tareas motoras en varias sesiones pre y postoperatorias. En el momento de la cirugía, su condición neurológica se clasificó como de moderada a grave. Sus calificaciones en las cuatro escalas internacionalmente aceptadas para la evaluación de la EH¹⁰ se muestran en el Cuadro I.

Cuadro I. PUNTAJE NEUROLÓGICO PRE Y POSTOPERATORIO

FECHA	M-Q	ESCALAS		
		AIMS	S-F	INCAPACIDAD
Preoperatorio				
Nov. '87	9	14	2	85%
Feb. '90	8	18	2	75%
Jun. '90	12	26	3	65%
Oct. '90	12	26	3	65%
Postoperatorio				
Dic. '90	12	25	3	65%
Ene. '91	11	25	3	65%
Feb. '91	11	25	3	65%
May. '91	11	18	3	65%
Ago. '91	11	19	3	75%

M-Q: Escala de Marsden - Quinn; AIMS: Escala de movimientos involuntarios anormales; S-F: Escala de Shoulson - Fahn

Los registros electronistagmográficos preoperatorios mostraron un aumento en el tiempo de reacción de las sacadas, con una disminución importante de la velocidad. (Fig. 2A1) La respuesta a la estimulación calórica y optovestibular y el nistago optocinético se encontraron alterados de manera secundaria a la alteración del sistema sacádico (Fig. 2B1) Su respuesta al seguimiento fue normal. (Fig. 2C1) No había limitación para los movimientos verticales de los ojos. No existían anillos de Kayser-Fleischer.

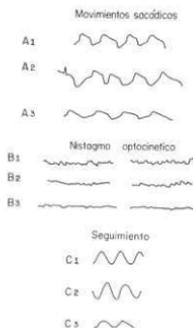


Fig. 2. Registro electronistagmográfico pre y postoperatorio. Registros preoperatorios (julio 1990: A1, B1, C1) y postoperatorios (febrero 1991: A2, B2, C2; y octubre 1991: A3, B3, C3) de movimientos sacádicos (A), nistago optocinético (B), y seguimiento (C). A1, A2 y A3 muestran una disminución progresiva de la velocidad sacádica, la cual resulta en un nistago optocinético alterado (B1, B2 y B3). En B2, el nistago a la derecha se abolió; en B3, el nistago está abolido bilateralmente. En C1 y C2, el seguimiento aparece intacto; en C3 esta actividad aparece deteriorada.

La paciente fue evaluada neuropsicológicamente (capacidad intelectual, lenguaje, memoria, esquema de diagnóstico neuropsicológico, funciones conceptuales, capacidad visoespacial y depresión) en dos ocasiones antes de la cirugía, en un periodo de seis meses. No hubo diferencias significativas entre ambas evaluaciones. (Cuadro II) Las tareas de atención auditiva y visual gruesas se encontraron intactas, pero disminuidas las que requerían un nivel de atención superior. No podía retener más de cuatro dígitos en secuencia directa, y no más de tres en secuencia regresiva. En la escala verbal mostró dificultades para definir palabras, y se encontró alterada su capacidad para organizar y expresar ideas. La prueba de semejanzas fue la única en la que alcanzó una calificación dentro

de los límites promedio. En la escala de ejecución se observó apraxia de construcción. En pruebas con cubos y rompecabezas fue incapaz de colocar adecuadamente las piezas. En las tareas de secuencias lógicas se observó desorganización y fragmentación.

Cuadro II. PUNTAJE NEUROPSICOLÓGICO PRE Y POSTOPERATORIO

	Pre		Post
	I	II	
CAPACIDAD INTELLECTUAL			
Escala completa de CI WAIS*	71	71	68
CI verbal	76	73	76
Información	4	6	5
Comprensión	6	7	7
Aritmética	4	3	2
Semejanzas	9	8	9
Vocabulario	6	7	9
Retención de dígitos	4	2	4
CI de realización	75	71	61
Completar figuras	6	5	1
Ordenar figuras	6	6	2
Diseño de cubo	6	6	4
Ensamble de objeto	4	3	4
Codificación	5	4	5
LENGUAJE			
Fluidez verbal			
Nombrar categorías semánticas			
Número	15	16	16
Perseveración	2	2	1
Nombrar categorías fonéticas			
Número	15	15	12
Perseveración	1	1	1
Prueba de señal	34	34	35
Prueba de nombrar de Boston	15	15	16
Narrativa escrita (número total de palabras)		14**	47
MEMORIA			
Escala de Memoria de Wechler	62	63	62
Retención de dígitos			
Progresión	4	4	4
Regresión	2	2	3
Memoria lógica			
Instantánea	4	5	3
Antigua	4	3	0
Asociación de pares			
Instantánea	11	7	10
Memoria visual			
Instantánea	2	3	5
ESQUEMA DE DIAGNOSTICO NEUROPSICOLOGICO			
Funciones motoras frontales	23		22
Reconocimiento visoperceptual y visoespacial	8		11
Proceso cognoscitivo	9		5
Lectura	9		9
Escritura	3		6
Aritmética	6		4

FUNCIONES CONCEPTUALES

(Prueba de Wisconsin, 128 cartas)			
Categorías alcanzadas	2	2	2
Respuestas perseverativas	25	24	23
Intentos para llevar a cabo			
Ia. categoría	4	6	1

CAPACIDAD VISOESPACIAL

(figura de Rey-Osterreith)			
Instantánea	10.5	9	5
Retardada	2.5	2	2

DEPRESION

Inventario de Depresión de Beck (versión corta)	17	11	16
-------------------------------------------------	----	----	----

POTENCIALES EVOCADOS TARDIOS

Latencia de P300	440 msec		450 msec
Amplitud	4uv		6uv

*Versión en español.

** Incapaz de escribir un relato espontáneo, por lo que se le pidió que describiera una lámina.

En la Escala de Memoria de Wechsler mostró dificultad para realizar diferentes pruebas de memoria visual y auditiva. También se observó dificultad significativa en la memoria a largo plazo. En la prueba de aprendizaje de palabras asociadas por pares hubo una acentuada dificultad para aprender los pares difíciles. En la evocación inmediata de párrafos sólo retuvo cuatro ideas, y no pudo evocar ninguna después de 20 minutos. La evocación de información antigua estaba relativamente preservada. Con respecto a su memoria autobiográfica y semántica, sus recuerdos eran vagos y poco detallados.

Presentaba disartria sin datos de afasia. La fluidez verbal estaba disminuida; cuando se le solicitó mencionar el mayor número posible de palabras en un minuto (las categorías fueron animales y frutas), generó 15 palabras, incluyendo dos errores perseverantes. Cuando se usaron categorías fonológicas (palabras que empezaran con A y F) también generó 15 palabras, incluyendo dos perseveraciones.

Había alteración en el control de la duración del habla y disminución en la repetición de las sílabas. En una prueba de habilidad articuladora obtuvo una calificación preoperatoria de 2 (normal: 10).

La lectura de letras, sílabas y palabras era adecuada, aunque lenta cuando se trataba de oraciones o párrafos cortos, los patrones de entonación eran anormales, como también la comprensión escrita. La escritura era difícil, debido a los trastornos motores, pero sin alteraciones simbólicas. La narrativa escrita reveló seria dificultad

para generar espontáneamente una narración, por lo que se le pidió que describiera por escrito una lámina, con lo cual sólo pudo generar 14 palabras. Reconocía dígitos y símbolos matemáticos, pero no era capaz de realizar operaciones aritméticas básicas, ni de resolver problemas sencillos.

Había además dificultad para realizar tareas que involucraran ciertos grados de abstracción y conceptualización. En la prueba de Wisconsin de clasificación de cartas, tuvo dificultad importante para cambiar criterios de clasificación. También presentó dificultad en la organización de secuencias motoras, como la realización de tres cambios consecutivos en el movimiento de la mano: puño, canto, palma.

Se le realizaron registros de potenciales evocados auditivos con el paradigma tonal P300, mediante la presentación de tonos de 100 Hz y de 1000 Hz, con una intensidad de 60 db, cada 50 mseg, con una duración de 5 mseg e intervalo interstimulo de 1.5 mseg, en ambos oídos. Se instruyó a la paciente para que mantuviera su atención en los tonos blanco (1000 Hz) y oprimiera un botón siempre que los detectara, cosa que logró en 20 por ciento de ellos. Se registró la actividad eléctrica cerebral con electrodos colocados en Fz, Cz y Pz, referidos todos a la apófisis mastoideas. Se monitorizaron los movimientos oculares mediante electrooculograma. Se amplificó la actividad cerebral (0.1-70 Hz) y se grabó para su análisis posterior en una computadora personal. La época promediada fue de 1000 mseg. La latencia preoperatoria fue de 440 mseg y la amplitud de 4 uv, valores que en un grupo control de la misma edad son de 312 ± 20.8 mseg y 9.2 ± 3.7 uv, respectivamente.

La tomografía computarizada de cráneo con y sin medio de contraste mostró atrofia importante de ambos núcleos caudados, más importante del lado derecho, la que fue confirmada mediante resonancia magnética (IRM) con y sin gadolinio.

El tejido donador (estriados, se obtuvo de un cadáver fetal humano sano de 13 semanas de gestación, obtenido de aborto espontáneo de una mujer en que se descartaron enfermedades infecciosas, y que, al igual que su marido, no tenían antecedentes familiares de EH. Se colocó al feto en hielo y se envió a quirófano. Los estriados se obtuvieron mediante técnica microquirúrgica, evitando su manipulación. Se terminó la disección 1.5 horas después del aborto. El tejido se cortó en bloques de 3 mm x 3 mm x 3 mm que se mantuvieron sobre hielo hasta el momento del implante.

En el momento en que se confirmó la donación de un feto útil, se preparó a la paciente para la cirugía, colocándola en posición supina, con la cabeza en posición primaria.

Se realizó craneotomía frontal precoronal derecha, seguida de acceso ventricular transcortical. Se expuso el NC derecho mediante la técnica microquirúrgica abierta, previamente descrita en detalle para el tratamiento de la EP con injertos cerebrales.¹¹ Se construyeron cuatro cavidades de 2 mm x 2 mm x 2 mm en la pared ventricular del NC, usando una pinza para biopsia de hipófisis, dentro de las cuales se colocaron profundamente los bloques de tejido fetal hasta llenar completamente el espacio. No fue necesario fijar el tejido. El implante se completó 2 horas y 13 minutos después del aborto.

Se inició el tratamiento inmunosupresor inmediatamente antes de la cirugía con un bolo intravenoso de 10 mg/kg de peso corporal de ciclosporina A. Después de la cirugía, la inmunosupresión fue mantenida con ciclosporina A (10 mg/kg/día) durante 8 días, seguido de dosificación descendente, hasta llegar a 5 mg/kg/día vía bucal, que se mantiene hasta el momento actual. La paciente también recibió 50 mg/día de prednisona por vía bucal durante ocho días después de la cirugía, dosis que fue reducida gradualmente durante un período de seis meses, hasta ser suprimida.

La intervención quirúrgica se realizó el 2 de noviembre de 1990, con aprobación unánime del Comité de Ética del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de acuerdo con el reglamento para el implante de injerto cerebral humano.⁴ La paciente receptora y ambos padres donadores dieron su consentimiento bajo información y se mantuvo su anonimato.

Resultados

No hubo incidentes quirúrgicos y la recuperación postquirúrgica de la paciente fue satisfactoria. Cuando se recuperó de la anestesia, la enferma se encontró completamente consciente; no presentó delirium y no mostró cambios agudos en sus movimientos coréicos. No hubo complicaciones en el período postoperatorio inmediato ni signos o síntomas sugestivos de daño cerebral relacionado con la cirugía. Fue dada de alta 15 días después de la intervención quirúrgica.

Después de la cirugía la paciente fue evaluada neurológicamente cada mes durante los primeros tres meses y posteriormente cada tres meses. Los resultados de estas evaluaciones se muestran en el Cuadro I. Su evaluación en las cuatro escalas para EH no revelaron cambios neurológicos estadísticamente significativos durante los primeros diez meses después de la cirugía; es decir, no hubo deterioro importante en la mayoría de las funciones de la paciente pero tampoco efectos benéficos dramáticos.

Su apariencia y cuidado personales mejoraron notablemente. Ocasionalmente ocurrieron signos de depresión, caracterizados por períodos de tristeza, insomnio terminal, abulia matutina y llanto ocasional. Disminuyó el consumo de alcohol, pero continuó fumando excesivamente. Las dificultades en la marcha y su postura se acentuaron levemente.

Las electronistagmografías practicadas cuatro y diez meses después de la cirugía se muestran en la figura 2. El sistema sacádico se deterioró progresivamente (Figs. 2A2 y 2A3) y la abolición del nistagmo optocinético, que inicialmente se observó sólo a la derecha (Fig. 2B2), se hizo evidente en ambas direcciones (Fig. 2B3). Los movimientos de seguimiento, cuatro meses después de la cirugía (Fig. 2C2) fueron normales, pero se observó un deterioro leve al cabo de diez meses (Fig. 2C3).

Los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas postoperatorias se muestran en el Cuadro II. Diez meses después de la cirugía se observó mejoría moderada en la habilidad para definir palabras, y expresar ideas, tanto en forma oral como escrita. En la prueba de vocabulario del WAIS, la calificación cambió de un valor por abajo de lo normal, a un valor promedio. A diferencia de las importantes dificultades observadas preoperatoriamente en la prueba de narrativa escrita, en la que la paciente solamente generó 14 palabras, postoperatoriamente pudo producir espontáneamente un pasaje con un total de 47 palabras. Su calificación postoperatoria en la repetición de sílabas y agilidad articulatoria, mejoró de una calificación preoperatoria de 2.0 a 5.0. Sin embargo, sus evaluaciones visoperceptuales y visoespaciales mostraron deterioro. La paciente exhibía seria dificultad en completar figuras, ordenar dibujos (secuencias lógicas) y en diseños con cubos. Su coeficiente de inteligencia (CI) de ejecución también disminuyó. Los potenciales evocados auditivos postoperatorios fueron similares a sus registros preoperatorios.

La IRM cerebral obtenida un año después de la cirugía mostró el área del injerto con una protrusión hacia el espacio ventricular. La administración de gadolinio no reforzó la imagen del injerto (Fig. 3).

Durante los primeros diez meses postoperatorios, sus familiares observaron mejoría moderada en sus actividades cotidianas y en su vida social, la que empezó tres meses después de la cirugía. Inicialmente observaron mejoría en el habla, la cual se hizo menos disártrica y más inteligible. En los siguientes meses notaron que ya no babeaba, que los objetos se le caían menos frecuentemente, que derramaba menos café y agua al tomarlos y que le era más fácil levantarse de la cama. Mejoraron su facilidad para resolver crucigramas (uno de sus pasatiem-

pos favoritos) y su atención, permitiéndole seguir las secuencias de las telenovelas. La impresión de la familia de la paciente es que su velocidad de deterioro ha disminuido desde la cirugía, comparada con la velocidad de progresión de su enfermedad antes de la misma y con la de sus hermanos, tres de los cuales sufrieron la enfermedad durante 12-14 años y uno durante seis años.

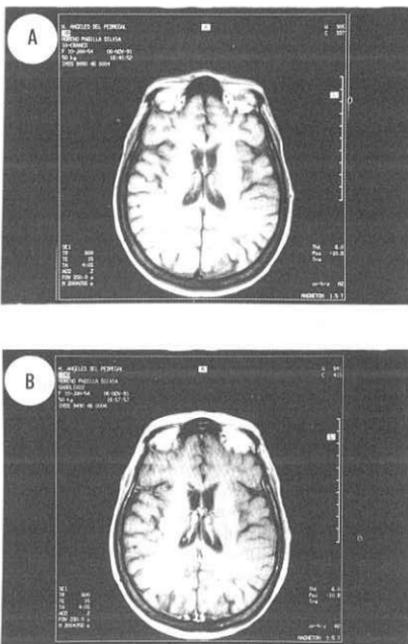


Fig. 3A. Imagen por resonancia magnética del núcleo caudado injertado. Las imágenes fueron obtenidas 1 año después de la cirugía sin (A) y con (B) gadolinio. Nótese la protrusión del injerto dentro del ventrículo.

Discusión

Este es el informe del primer paso dado en el desarrollo de un procedimiento de trasplante neural en seres humanos para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Se ha evaluado el efecto del injerto de estriado fetal en varios sitios del estriado derecho mutante de una mujer huntingtoniana.

La EH es una enfermedad neurodegenerativa fatal, crónica, lentamente progresiva,^{12,13} transmitida genéticamente de forma autosómica dominante, con penetrancia completa.¹⁴ Se caracteriza clínicamente por movimientos coreicos, cambios de personalidad, alteraciones cognoscitivas y afectivas; en los estadios finales de la enfermedad existe deterioro mental global.

Neuropatológicamente se presenta atrofia del NC¹⁵ y del putamen,¹⁶ caracterizada por astrogliosis¹² y degeneración masiva secuencial de subpoblaciones de neuronas de proyección estriatales,¹⁷ con preservación relativa de fibras de paso y de axones aferentes¹⁸, así como de la pequeña fracción de interneuronas colinérgicas estriatales e interneuronas que secretan somatostatina y neuropéptido Y.¹² También se pierden tempranamente las neuronas encefalínérgicas y GABAérgicas que proyectan al *globus pallidus* externo, y las neuronas que contienen sustancia P y GABA que proyectan a la *pars reticulata* de la sustancia nigra (SN).¹⁷ Otras neuronas que se pierden en los estadios finales de la enfermedad son aquellas que contienen sustancia P o GABA y que se proyectan al *globus pallidus* interno, así como las neuronas de sustancia P que se proyectan a la *pars compacta* de la SN.¹⁷ Estas observaciones concuerdan con el estado de atrofia comunicado en el estadio intermedio de la EH, en el que se describe atrofia del *globus pallidus* externo y de la *pars reticulata* de la SN, así como la mejor preservación del *globus pallidus* interno y de la *pars compacta* de la SN.¹⁷

Esta pérdida diferencial de neuronas se correlaciona con la evolución de algunas de las anomalías motoras y óculomotoras características de la enfermedad. Se ha especulado que en el estadio temprano e intermedio de la EH, la degeneración preferencial de las neuronas encefalínérgicas que se proyectan del estriado al *globus pallidus* externo causan corea, y la degeneración de las neuronas que proyectan a la *pars reticulata* de la SN, causan las alteraciones óculomotoras.¹⁷ El bloqueo farmacológico específico de los impulsos del estriado al *globus pallidus* de lugar a corea en primates no humanos.¹⁹ En el estadio final de la EH la corea puede ser reemplazada por rigidez y acinesia, lo cual se ha correlacionado con la pérdida adicional de proyecciones del estriado al *globus pallidus* interno.¹⁹

Los cambios de conducta, las alteraciones cognoscitivas, la demencia y otros problemas psiquiátricos de la EH, se han asociado con la atrofia estriatal y con la desconexión progresiva del sistema fronto-estriatal,²⁰ así como con la disminución de GABA y de glutamato (esencialmente de origen cortical) en regiones específicas del NC.²¹ Hasta el momento no ha sido posible correlacionar la preservación de neuronas somatostatinérgicas y de

neuropéptido Y con las características clínicas de la EH.

La neuroquímica de la EH ha revelado alteraciones en los niveles de numerosos neurotransmisores,^{12,21} enzimas,²¹⁻²³ y receptores²⁴ en el estriado, y en los tejidos blanco del estriado, aunque no se conoce la lesión bioquímica original, debida a la mutación del gen de la EH en el cromosoma 4p,²⁵ ni el sitio de su expresión primaria.

La etiopatogenia de la EH es atribuida a fenómenos de excitotoxicidad²⁶ debidos posiblemente a reducción en la producción de ácido quinurénico,²⁷ un inhibidor endógeno de neurotransmisores excitatorios, a la activación y depleción preferencial de receptores para N-metil-D-aspartato, ya evidente en EH presintomática,²⁴ así como a anomalías específicas de la fosforilación de proteínas del citoesqueleto.¹⁸

Actualmente no existe tratamiento para la EH. Con base en estudios bioquímicos, está siendo evaluado el potencial terapéutico de la reducción de los niveles de somatostatina con cisteamina;¹² aumentar la neurotransmisión GABAérgica no ha mostrado utilidad.¹² Se han empleado fenotiacinas y antidepressivos como agentes paliativos. Sólo en el caso de la EH experimental ha sido posible restaurar con éxito la función estriatal mediante el reemplazo de la estructura neural lesionada extóxicamente, con injertos de tejido fetal homotópico.^{8,9}

Tanto en ratas como en los primates no humanos, la inyección de aminoácidos excitatorios o de sus metabolitos (ácido iboténico o ácido quinolínico) en el estriado da lugar a muchos, pero no todos los cambios neuropatológicos, neuroquímicos y metabólicos observados en la enfermedad humana,^{23,28} los cuales resultan con alteraciones en su conducta y movimiento (no necesariamente corea).⁸ En estos modelos experimentales, los injertos neurales de tejido fetal homotópico en el estriado lesionado, han sido útiles en la reparación de alteraciones motoras y cognoscitivas en roedores⁸ y en primates no humanos,⁹ posiblemente a través del restablecimiento de la conectividad,²⁹ o por apoyo trófico.³⁰ Además, Pearlman y col.³⁰ informaron acerca del uso profiláctico de injertos de tejido neural o no neural al estriado, previo a la administración de una excitotoxina. Sugieren que la neuroprotección contra el daño excitotóxico proporcionada por los injertos, pudiera atribuirse a la liberación de sustancias neurotróficas o a su capacidad para absorber la excitotoxina.

El desarrollo de los trasplantes neurales en la clínica se basa fundamentalmente en la experimentación en animales. Sin embargo, estos no pueden reemplazar los ensayos en seres humanos. Existen particularidades de las enfermedades neurodegenerativas que no pueden ser reproducidas en modelos animales, tales como la historia natural de la enfermedad, las diferentes anomalías neuro-

patológicas y neuroquímicas,^{23,28} la incapacidad para producir farmacológicamente las mismas alteraciones funcionales observadas en los pacientes,^{8,17} o aspectos técnicos del procedimiento neuroquirúrgico del trasplante, tales como la técnica de acceso, los sitios de implante, la cantidad y distribución del tejido necesario para reemplazar neuronas perdidas y reestablecer la función cerebral, así como la índole de los métodos usados para evaluar la respuesta de los pacientes y la supervivencia del injerto, el tipo óptimo de tejido para trasplante y otros factores.

Basados en la evidencia sólida obtenida en animales de experimentación descrita anteriormente, en el potencial terapéutico de los trasplantes clínicos al cerebro en el tratamiento de la EP,¹ así como en el antecedente de la benignidad de la cirugía cerebral al NC de sujetos huntingtonianos, así como en el resultado de biopsias,¹¹ ahora se ha intentado probar si los trasplantes cerebrales pueden ser una alternativa terapéutica para la EH.

De la evaluación de los primeros diez meses post-trasplante, de la primer paciente operada, se desprenden las siguientes conclusiones. En primer lugar, como tampoco con la toma de biopsias para estudios patológicos y bioquímicos en pacientes con EH, el trasplante no produjo ningún efecto dañino a la paciente. La mejoría en la calidad de sus actividades de la vida diaria, observada por ella misma y por sus familiares, van más allá de lo que se esperaba de un efecto placebo. La estabilización actual de la mayoría de los signos neurológicos y neuropsicológicos, contrastan con la velocidad del deterioro que se había venido observando en el curso de los tres años previos a la intervención quirúrgica. Estas observaciones reflejarían reducción en la velocidad de degeneración de la subpoblación de neuronas de proyección que inervan el *globus pallidus* externo.¹⁷ El empeoramiento de las alteraciones oculomotoras, posiblemente reflejen una mayor velocidad de degeneración de la población de neuronas que proyectan a la *pars reticulata* de la SN.¹⁷ La razón de esta protección diferencial aparente de las poblaciones neuronales está en espera de ser esclarecida.

Las innovaciones terapéuticas para el tratamiento de la EH deben tomar en cuenta el hecho de que ésta es una enfermedad que progresa lentamente y que requiere un seguimiento largo, primero para establecer su velocidad de progresión en un paciente dado, y segundo, para determinar si la intervención terapéutica ha tenido algún efecto sobre dicha progresión. Esto es particularmente cierto en la evaluación del efecto de un trasplante cerebral, pues además debe tomarse en cuenta el tiempo que lleva el injerto para integrarse funcionalmente con el cerebro hospedador.

Es posible que en el curso de los siguientes dos a tres años, algunas de las funciones neurológicas y neuropsicológicas de la paciente mejoren más allá de su estado actual de aparente estabilización. En el caso de pacientes con EP que se han trasplantado de manera exitosa con médula adrenal autóloga o injertos de mesencéfalo ventral fetal, el nuestro (32, observaciones personales) y otros grupos (Freed C.R., nota periodística, Time, abril 13, 1992), se ha observado cómo su condición ha permanecido estable y en algunos casos, incluso ha mejorado en el curso de cuatro años después de la intervención.

Los factores críticos que pudieran influir sobre el aparente efecto benéfico limitado del trasplante y que deben ser considerados en el diseño de estudios futuros, incluyen: el tiempo propicio para el trasplante en relación con el grado de neurodegeneración del estriado hospedador,³³ la comprobación de que la excitotoxicidad es el origen de la neurodegeneración en la EH, y si un injerto temprano podría ser útil como una medida profiláctica.³⁰ Otros factores son la edad gestacional ideal del feto donador y la distribución del tejido injertado dentro del estriado mutante, que reemplace poblaciones neuronales que controlan funciones estriales específicas.¹⁷ Se desconoce aún hasta qué grado el proceso de la enfermedad afecte la integridad del tejido trasplantado genéticamente sano. Aunque la respuesta glial generalmente está en relación con una reacción a la pérdida de neuronas, ésta pudiera ser un elemento que contribuya a la muerte neuronal,¹² y por ende influya en la supervivencia e integración del injerto.

El uso clínico de implantes de tejido neural fetal al cerebro como tratamiento de enfermedades neurodegenerativas se encuentra en pleno desarrollo en México, en Cuba y en varios países de Europa. Es de esperar que la integración de estos esfuerzos con estudios similares en modelos animales de estas enfermedades, resulte en un tratamiento eficaz, que contrarreste los efectos devastadores de la neurodegeneración en el envejecimiento y la enfermedad.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el FIIRESIN (Fideicomiso de Investigación Interinstitucional para la Regeneración del Sistema Nervioso).

Referencias

1. Madrazo I, Franco-Bourland R, Aguilera M y col. Development of human neural transplantation. *Neurosurgery* 1991;29:165

2. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B y col. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg* 1985;62:169
3. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1987;316:831
4. Madrazo I, Franco-Bourland R, Ostrosky-Solis F y col. Fetal homotransplants (ventral mesencephalon and adrenal tissue) to the striatum of parkinsonian subjects. *Arch Neurol* 1990;47:1281
5. Lindvall O, Brundin P, Widner L y col. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990;247:574
6. Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL y col. Transplantation of human fetal dopamine cells for Parkinson's disease. Results at one year. *Arch Neurol* 1990;47:505
7. Henderson BTH, Clough CG, Hughes RC, Hitchcock ER, Kenny BG. Implantation of human fetal ventral mesencephalon to the right caudate nucleus in advanced Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991;48:822
8. Isacson O, Brundin P, Gage FH, Bjorklund A. Nerve grafting in a rat model of Huntington's disease: progressive neurochemical changes after neostriatal ibotenate lesions and striatal tissue grafting. *Neuroscience* 1985;16:799
9. Hantraye P, Riche D, Maziere M, Isacson O. Intrastriatal transplantation of cross-species fetal striatal cells reduces abnormal movements in primate model of Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4187
10. Weiner WJ, Lang AE (Ed.). Movement disorders. A comprehensive survey. Appendix: Rating scales for movement disorders. Mount Kisco, New York: Futura Publ Co. 1989:685
11. Madrazo I, Franco-Bourland R, Aguilera M, Madrazo M, Dector T. Transplantation techniques. Open microsurgery for human brain transplantation: experience in the treatment of Parkinson's disease. *Restorative Neurol* 1991;4:153
12. Martin JB, Gusella JF. Huntington's disease. Pathogenesis and management. *N Engl J Med* 1986;315:1267
13. Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ y col. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1991;48:800
14. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE y col. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 1987;326:194
15. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559
16. Harris GJ, Pearson GD, Preysler CE y col. Puntamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol* 1992;31:69
17. Albin RL, Reiner A, Anderson KD, Penney JB, Young AB. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for functional anatomy of chorea and rigidity. *Ann Neurol* 1990;27:357
18. Nihei K, Kowall NW. Neurofilament and neural cell adhesion molecule immunocytochemistry of Huntington's disease striatum. *Ann Neurol* 1992;31:59
19. Crossman AR, Mitchell II, Sambrook MA y col. Chorea and myoclonus in the monkey induced by gamma-aminobutyric acid antagonism in the lentiform complex. The site of drug action and a hypothesis for the neural mechanism of chorea. *Brain* 1988;111:1211
20. Sotrel A, Paskevich PA, Kiely DK, Bird ED, Myers RH. Morphometric analysis of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Neurology* 1991;41:1117
21. Reynolds GP, Pearson SJ, Heathfield KWG. Dementia in Huntington's disease is associated with neurochemical deficits in the caudate nucleus, not the cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1990;113:95
22. Butterworth J. Changes in nine enzyme markers for neurons, glia, and endothelial cells in agonal state and Huntington's disease caudate nucleus. *J Neurochem* 1986;47:583
23. Zhu SG, McGeer ED, McGeer PL. Gamma-glutamyltransferase activity is unchanged in acutely quinolate-lesioned rat neostriatum but is elevated in Huntington's disease caudate. *Exp Neurol* 1990;107:106
24. Albin RL, Young AB, Penney JB y col. Abnormalities of striatal projections neurons and N-methyl-D-aspartate receptors in presymptomatic Huntington's disease. *N Engl J Med* 1990;322:1293
25. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM y col. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306:234
26. Bruyn RPM, Stoof JC. The quinolinic acid hypothesis in Huntington's chorea. *J Neurol Sci* 1990;95:29
27. Beal MF, Matson WR, Storey E y col. Kynurenic acid concentrations are reduced in Huntington's disease cerebral cortex. *J Neurol Sci* 1992;108:80
28. Beal MF, Marzhan PE, Burd GD, Landis DMD, Martin JB. Excitotoxic lesions do not mimic the alteration of somatostatin in Huntington's disease. *Brain Res* 1985;361:135
29. Victorin K, Clarke DJ, Bolam JP, Bjorklund A. Host corticostriatal fibres establish synaptic connections with grafted striatal neurons in the ibotenic acid-lesioned striatum. *Eur J Neurosci* 1989;1:189
30. Pearlman SH, Levivier M, Collier TJ, Sladek JR Jr, Gash DM. Striatal implants protect the host striatum against quinolinic acid toxicity. *Exp Brain Res* 1991;84:303
31. Forno LS, Norville RL. Ultrastructure of the neostriatum in Huntington's and Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1979;23:123
32. Madrazo I, Franco-Bourland R, Aguilera M y col. Autologous adrenal medullary, fetal mesencephalic, and fetal adrenal brain transplantation in Parkinson's disease: a long-term postoperative follow-up. *J Neural Transplant Plast Surg* 1991;2:157
33. Forno LS, Langston JW. Unfavorable outcome of adrenal medullary transplant for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1991;15:133

7o. CONGRESO NACIONAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Del 6 al 10 de junio de 1994



6 al 10 de Junio de 1994.

La Salud y el Desarrollo, un Compromiso Médico

SEDE:

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional
Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

PROGRAMA CIENTIFICO:

5 Conferencias magistrales
10 Simposios plenarios (por invitación)
Simposios de especialidades
Trabajos libres (carteles y videos)
Cursos de actualización médica continua
Programas activos para enfermeras y estudiantes de medicina

EXPOSICIONES:

Historia de la Academia Nacional de Medicina
Salud y medicina mexicanas
Feria del libro médico
La medicina y el arte mexicano
Industria farmacéutica
Biotécnica

ACTIVIDADES SOCIALES:

Recepción de bienvenida
Concierto
Función de teatro
Cena de clausura
Programa para acompañantes

CUOTAS:

	Hasta 30-VIII-1993	Hasta 30-IV-1994	Apartir del 1-V-1994
Académicos:	N\$ 500.00	N\$ 625.00	N\$ 750.00
No académicos	800.00	1,000.00	1,200.00
Estudiantes	200.00	220.00	250.00
Enfermeras	200.00	220.00	250.00

INFORMACION:

Si desea mayor información al respecto, favor de dirigirse a:
Academia Nacional de Medicina
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Avenida Cuauhtémoc 330, 06725 México, D.F.
Teléfonos: 578-20-44 y 578-42-71 y fax: 578-42-71.