

mero de placas y trenzas positivas estadísticamente significativa ($p < 0,05$, $r = 0,76$). Sólo en la región parietal se encontró una correlación positiva entre el número de placas y el tiempo de evolución ($p < 0,02$, $r = 0,74$). En el cerebelo se observaron placas difusas y clásicas pero no degeneración neurofibrilar. Otros hallazgos tradicionalmente descritos fueron encontrados excepto los cuerpos de Hirano [REV NEUROL 1999; 29: 1-6].

Palabras clave. Antioquia. Atrofia cerebral. Colombia. Enfermedad de Alzheimer. Genética. Placas seniles. Presenilina. Presenilina 1. Trenzas neurofibrilares.

placas e novelos positivos, estatisticamente significativa ($p < 0,05$, $r = 0,76$). Só na região parietal foi encontrada uma correlação positiva entre o número de placas e o tempo de evolução ($p < 0,02$, $r = 0,74$). No cerebelo foram observadas placas difusas e clássicas mas não degenerescência neurofibrilar. Foram encontrados outros achados tradicionalmente descritos, com exceção dos corpos de Hirano [REV NEUROL 1999; 29: 1-6].

Palavras chave. Antioquia. Atrofia cerebral. Colombia. Doença de Alzheimer. Genética. Novelos neurofibrilares. Placas senis. Presenilina. Presenilina 1.

Caracterización imagenológica de la enfermedad de Alzheimer asociada a la mutación E280A-PS1. Estudio caso-control: hallazgos en la resonancia magnética

F. Lopera ^a, N. Tobón ^a, M. Arcos-Burgos ^b, S. Vargas ^c, J.E. Gutiérrez ^c,
M. Rosselli ^d, A. Ardila ^e

MAGNETIC RESONANCE IMAGE CHARACTERIZATION OF EARLY ONSET ALZHEIMER DISEASE ASSOCIATED TO E280A-PS1 MUTATION. CASE-CONTROL STUDY: FINDINGS IN THE MAGNETIC RESONANCE IMAGE

Summary. Introduction and methods. In order to compare the magnetic resonance image characteristics of individuals belonging to pedigrees carrying the mutation E280A-PS1 associated to early onset Alzheimer disease, coming from Antioquia, Colombia, 78 individuals were studied. 47 of them were carriers of the mutation, 23 of those presented symptoms and 31 individuals being controls (non carriers of the mutation). Results. In summary, significant differences were appreciated between symptomatic individuals and those asymptomatic. There was not significant difference between asymptomatic carriers and the controls. The presence of the perihippocampal fissure constituted a difference statistically significant between the symptomatic individuals and those carriers asymptomatic and between the symptomatic ones and the controls. The interuncal distance increased significantly was another difference between symptomatic and asymptomatic individuals and among symptomatic and control group. The lobar atrophy and the ventriculomegaly were found in symptomatic individuals and they correlate with the disorder graveness. There was not significance in the presence of infarcts and/or hippocampal hyperintensities. Conclusion. These results corroborate the statement that magnetic resonance image is very useful in the diagnosis and pursuing of individuals affected by early onset Alzheimer disease [REV NEUROL 1999; 29: 6-12].

Key words. Alzheimer disease. Antioquia. Colombia. Dementia. Early onset Alzheimer disease. Genetics. Magnetic resonance image. Presenilin 1.

INTRODUCCIÓN

En 1898 Alois Alzheimer estableció el carácter no arteriosclerótico de una enfermedad de inicio presenil, que cursaba clínicamente con amnesia y trastornos de las funciones superiores tipo afasia, apraxia y agnosia: 'La demencia presenil se diferencia de la demencia senil común por la debilidad preexistente del intelecto y la aparición temprana de debilidad mental senil, y de la parálisis por su curso largo y lento y la ausencia de síntomas característicos de parálisis'. Argumentó que la degeneración ateromatosa de los vasos sanguíneos cerebrales no es un prerrequisito para la demencia senil. En noviembre de 1906 presentó el informe preliminar del caso de una mujer de 51 años que había fallecido tras cinco años de padecer la enfermedad. El estudio neuropatológico mostró un cerebro pequeño, atrofiado y con pérdida importante de células [1].

La demencia es un síndrome clínico, lo que implica que no existe una sola explicación etiológica. Las demencias corticales se caracterizan por un deterioro del pensamiento abstracto, capacidad de juicio, memoria y trastornos afasia-apraxo-agnósicos que son producto de la afectación de las áreas de asociación cortical. La localización anatómica correspondería a la corteza cerebral frontal, temporal y parietal. Las demencias de Alzheimer y de Pick pertenecen a esta categoría.

En el síndrome demencial tipo Alzheimer (SDTA) se han definido dos grupos según la edad de inicio del cuadro clínico: la forma presenil o temprana, generalmente con agregación familiar, que comienza antes de los 60 años de edad y constituye del 5 al 10% de todos los casos, y la forma senil o tardía, que aparece después de los 65 años de edad, en su mayor parte esporádica, y que representa entre el 90 y el 95% de todos los casos [2].

Recibido: 03.03.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 24.04.99.

^a Sección de Neurología Clínica. Facultad de Medicina. Programa Neurociencias, Grupo Biogénesis. Universidad de Antioquia. ^b Departamento de Biología. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Grupo de Genética de Poblaciones y de Epidemiología Genética. Universidad de Antioquia. ^c Departamento de Radiología. Hospital Universitario San Vicente de Paul. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. ^d Florida Atlantic University. Davie, Florida, USA. ^e Miami Institute of Psychology. Miami, Florida, USA.

Correspondencia: Dr. Francisco Lopera Restrepo. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia AA 5923. E-mail: flopera@epm.net.co

Agradecimientos: Este proyecto fue realizado gracias a la financiación de Colciencias, proyecto 1115-04-409-98, y al proyecto CODI 9758 de la Universidad de Antioquia.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La etiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) es compleja. Se han identificado diversos *loci* que confieren susceptibilidad hereditaria para esta entidad, cuyas mutaciones conllevan a la acumulación de β -amiloide anormal [3]. En 1932, Schottky describió la primera familia con enfermedad de Alzheimer documentada patológicamente ocurrida en múltiples generaciones. Se han comunicado más de cien grandes grupos familiares. En aquellos con demencia tipo Alzheimer de inicio temprano se ha podido demostrar con frecuencia que la enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, con aparición de casos esporádicos excepcionalmente. En casos de EA familiar de inicio tardío se ha encontrado agregación familiar pero no se ha podido demostrar un modelo genético mendeliano que explique la información disponible a nivel mundial [4].

Los genes descritos hasta el momento asociados con la susceptibilidad para desarrollar EA son: el gen de la proteína precursora de amiloide localizado en el cromosoma 21 [5-7]; el gen llamado S182 o presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 [8-10], identificado por Sherrington en 1995 y que codifica una proteína de 467 aminoácidos con siete dominios hidrofóbicos transmembrana, su función y los efectos de sus mutaciones no están claros, y el gen de la presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1 [11-13]. Además, se ha descrito que el alelo E₄ de la apolipoproteína E (ApoE), localizada sobre el cromosoma 19, es un potente factor de susceptibilidad para el desarrollo de EA [14,15].

En doce grupos familiares antioqueños con EA de inicio temprano estudiados por nuestro grupo, se ha encontrado una sustitución de ácido glutámico a alanina en el codón 280 en el gen PS1 del cromosoma 14 (mutación E280A-PS1) [14,16-20]. La expresión fenotípica causada por esta mutación es similar y su modo de herencia es autosómica dominante [17]. Esta sustitución determina un aumento de los depósitos de β -amiloide en la corteza cerebral, con predominio de β -amiloide de 42 aminoácidos [14,19]. Éste se ha constituido en el grupo familiar más numeroso del mundo afectado por EA de inicio temprano con una causa etiopatogénica homogénea [20]. En él, la definición del riesgo de padecer la enfermedad está solucionado en un 100% puesto que la existencia de la mutación, tipificada por técnicas moleculares, se correlaciona en un 100% con el desarrollo de la enfermedad.

El diagnóstico de certeza de un síndrome demencial específico suele ser difícil de obtener durante la vida del paciente, porque es preciso efectuar un estudio anatomopatológico del tejido cerebral y, por razones éticas obvias, raramente se efectúa una biopsia. Las neuroimágenes se constituyen, así, en una excelente herramienta para excluir causas tratables o reversibles tales como: tumores, otras lesiones en forma de masas, enfermedades isquémicas (demencia vascular) e hidrocefalia de presión normal. La claridad diagnóstica del síndrome demencial se ha incrementado gracias a técnicas como la resonancia magnética (RM) porque provee más detalles anatómicos, mejor visualización de los cambios en la sustancia blanca subcortical y más opciones para planos en los cuales visualizar el cerebro con relación a la tomografía (TC) [21-26].

La severa atrofia cortical del lóbulo temporal medio, especialmente del hipocampo, visualizada tanto con la TC [27,28] como con la RM, es bastante característica del síndrome demencial tipo Alzheimer [29]. Mediciones lineales de la formación del hipocampo, del espacio entre ella y el tronco encefálico, del ancho de la fisura coroidea (perihipocampal) y del asta temporal, permiten diferenciar pacientes con EA y controles [29], siendo parámetros importantes en la evaluación diagnóstica de los pacientes con EA

[30-35] y en la predicción de futura EA en pacientes sospechosos o en riesgo [30,36-39]. La atrofia del lóbulo temporal medial parece ser un signo temprano de EA [40] y puede cuantificarse y seguirse evolutivamente con las mediciones propuestas con RM. La atrofia cortical, incluso, se interpreta como un signo inicial de SDTA [40]. En los casos más graves ya se observa una atrofia cerebral difusa que afecta tanto a las áreas centrales como a las corticales [41,42].

La amplitud del tercer ventrículo y el incremento del volumen ventricular en los casos más graves, correlacionan con la gravedad de la demencia [43]. Por tanto, la demostración de la reducción del volumen del hipocampo y el aumento en el tamaño de los cuernos temporales de los ventrículos laterales puede ser útil como marcador *ante mortem* de EA en pacientes con deterioro cognitivo leve [44-46].

La RM es la técnica más sensible para la detección de infartos, incluso pequeños. En la sustancia blanca de sujetos en edad avanzada suelen observarse lesiones hiperintensas en tiempos de relajación sin significado patológico claro. Pueden asociarse con antecedentes de hipertensión arterial, con pequeños infartos, o pueden carecer de significado patológico. La relación entre estas lesiones pequeñas, hiperintensas, periventriculares y el desempeño cognitivo de un sujeto es muy controvertida [47,48]. La correlación clínica es esencial ya que dichas hiperintensidades de la sustancia blanca observadas en RM y que se encuentran hasta en el 30% de sujetos con EA, pueden ocurrir en pacientes viejos no dementes en un 10-90% [49,50]. Pueden ser resultado de alteraciones en la mielina o de cambios isquémicos [51] o reflejar otro tipo de daño (encefalitis) [52]. Algunos datos sugieren que las lesiones focales en la sustancia blanca sin evidencia clínica de enfermedad cerebrovascular no contribuyen al déficit cognitivo y no excluyen el diagnóstico de probable EA [53].

Si las lesiones son grandes y confluentes se denominan leucoaraiosis y se asocian frecuentemente con hipertensión arterial y demencia. Para algunos autores representan daño isquémico dependiente de la irrigación de la sustancia blanca profunda [54,55]. Del 20 al 70% de las imágenes de resonancia magnética de los pacientes con síndrome demencial tipo Alzheimer presentan leucoaraiosis y se ha relacionado con la edad, grado de demencia y trastornos de la marcha. Los cambios en la sustancia blanca constituyen una diferencia importante entre los pacientes con EA de inicio presenil y senil. Estos datos son muestra de la heterogeneidad de los pacientes con síndrome demencial tipo Alzheimer [56,57].

En pacientes con demencia vascular se han descrito hiperintensidades en la sustancia blanca en regiones posteriores del cerebro con predominio en el hemisferio derecho, aunque sin correlación significativa entre el grado de déficit cognitivo y la cantidad (o gravedad) de los cambios en la sustancia blanca [58]. A pesar de ello, ni los hallazgos en RM ni en TC son patognomónicos de demencia vascular [59].

Otro hallazgo interesante que se ha observado en imágenes por RM es la baja señal en el giro frontal posterior, núcleo caudado, *globus pallidus* y corteza parietal posterior [60]. Ello posiblemente esté relacionado con el incremento en la acumulación de hierro en estas localizaciones [61], con el incremento local de aluminio, de radicales libres hidroxilo o de amiloide [62,63].

Las imágenes por RM del cerebro han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EA y otros tipos de demencia. Este artículo pretende analizar y comparar las características de la RM de pacientes portadores (sintomáticos y

asintomáticos) de la mutación E280A-PS1, sobre individuos controles que pertenecen a la misma genealogía proveniente de Antioquia, Colombia, con la finalidad de detectar diferencias significativas en el comportamiento imagenológico de la enfermedad en etapas presintomáticas y sintomáticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Muestreo

Mediante una estrategia de muestreo fijo, se analizaron mediante RM un total de 78 individuos pertenecientes a los grupos familiares antioqueños con EA de inicio temprano asociada a la mutación E280A-PS1; 47 de ellos portaban la mutación (29 mujeres y 18 varones) y 31 eran individuos controles que no portaban la mutación (11 mujeres y 20 varones). Cada uno de ellos se valoró en una ocasión durante los cuatro meses alrededor de la fecha de la resonancia, desde los puntos de vista neurológico y neuropsicológico para definir la presencia o no de síntomas de demencia. Los criterios clínicos diagnósticos fueron los determinados por el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y de la Comunicación (*National Institute of Neurological and Communication Disorders*) y de la Asociación de la Enfermedad Alzheimer-Apoplejía y Desórdenes Relacionados (*Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) [64]. Se denominaron casos aquellos portadores de la mutación y controles a todos los individuos relacionados biológicos del caso que resultaron no ser portadores de la misma.

Análisis de las RM

Las imágenes fueron tomadas por medio de un resonador ACS 1,5-T Philips. El protocolo de barrido incluyó secciones axiales del tipo T_1 -weighted (TR 515-TE 12) y T_2 -weighted (TR 2500-TE 130) *spin echo* de 5 mm a través de los lóbulos temporales sobre la región infraorbital-meatal, con una angulación en el plano negativo de 20 a 25 grados, lo que permite una buena observación de la extensión anteroposterior de la región perihipocampal. Las imágenes coronales se definieron gráficamente por medio de un localizador en la región sagital media y se obtuvieron perpendiculares a la línea bicomisural, tomadas con una secuencia de pulsos T_2 -ponderadas. Todas las imágenes fueron tomadas cada 5 mm y de manera contigua. Las imágenes de RM se revisaron ciegamente para la edad, sexo y sujeto. Se estudiaron los siguientes parámetros en todos los casos: distancia interuncal, distancia de los cuernos temporales, visualización de la fisura corooidal temporal (perihipocampal), atrofia lobular, hipertrofia ventricular, presencia de infartos e hiperintensidades en el hipocampo:

1. La distancia entre los dos uncus (en milímetros). Los valores se obtuvieron a partir de las imágenes de RM midiendo la distancia entre las cabezas de los hipocampos por debajo de la cisterna supraselar, donde la cabeza, el cuerpo y cola del hipocampo son visibles. Las medidas por encima de 30 mm se consideraron como anormales. Para corregir las diferencias individuales en el tamaño cerebral se midió la amplitud del compartimento intracraneal. Se usó la medida más larga desde la tabla interna de un lado a la del otro sobre el agujero de Monroe. La distancia interuncal se ajustó por el tamaño cerebral, dividiendo la distancia interuncal con la amplitud intracraneal. Se espera que esta distancia esté asociada negativamente con la atrofia cerebral [65-68].
2. La distancia del asta temporal (derecha e izquierda). Es otra medida de la atrofia cerebral. Se midió donde la porción transversal se une a la porción longitudinal sobre el cruce de las imágenes axiales en T_2 -ponderada. Fue considerada anormal si su valor excedía a los 3 mm.
3. En algunos casos pudo visualizarse la fisura coroideo-hipocampal (perihipocampal), que se asocia con la atrofia y la disminución del volumen del hipocampo [69-74].
4. La atrofia lobular se evaluó como leve, moderada y grave por criterio visual. La atrofia parietal media se definió cuando el surco parietal fue más prominente que el frontal [40-42].
5. La ventriculomegalia se consideró, como en el caso anterior, en leve, moderada y grave, y se evaluó por el índice de Evans [75].
6. Se anotó la presencia o no de infartos y de leucoaraisos.
7. Se describió la presencia de hiperintensidades en el hipocampo.

El análisis de las RM fue realizado por dos neurorradiólogos que desconocían las características y estatus del caso. Sólo se aceptó un acuerdo del 100% en los diagnósticos de ambos.

Análisis estadístico

Además de las comparaciones realizadas por los estadísticos descriptivos, evaluamos, mediante análisis de contingencia usando la distribución de χ^2 , la presencia o no de alteraciones en los índices medidos con distribuciones discretas y, mediante el Anova no paramétrico de Kruskal-Wallis, aquellas distribuciones continuas para poder identificar diferencias entre individuos portadores y no portadores (comparación 1), entre los individuos portadores sintomáticos y asintomáticos (comparación 2), entre los individuos portadores asintomáticos y los controles (comparación 3) y entre los individuos sintomáticos y los controles (comparación 4).

RESULTADOS

Setenta y ocho individuos fueron analizados con RM, 31 eran individuos controles que no portaban la mutación (11 mujeres y 20 varones) y 47 portaban la mutación (29 mujeres y 18 varones). De los 47 individuos que portaban la mutación (casos), 24 (51%) estaban asintomáticos (17 mujeres y 7 varones) y 23 (49%) ya presentaban síntomas de la demencia (12 mujeres y 11 varones) (Tabla I). La edad promedio de casos y controles fue de 44,6 y 44,4, respectivamente.

En la primera comparación entre individuos portadores y no portadores (Tablas II y III), puede observarse que existen diferencias significativas respecto a la presencia de ventriculomegalia y de atrofia (en sus categorías leve, moderada y grave). En la segunda comparación, entre los individuos portadores sintomáticos y asintomáticos (Tablas IV y V), se presentó una diferencia significativa a nivel de la distancia interuncal, el tamaño de ambos cuernos temporales, la presencia de fisura perihipocampal, la atrofia lobular y la ventriculomegalia. En la tercera comparación (Tablas VI y VII), entre los individuos portadores asintomáticos y los controles no se presentó ninguna diferencia significativa. Por último, en la cuarta comparación entre los individuos sintomáticos y los controles (Tablas VIII y IX), se presentaron diferencias significativas en la distancia interuncal, el tamaño de ambas astas temporales, la presencia de la fisura perihipocampal, la atrofia lobular y la ventriculomegalia.

DISCUSIÓN

En términos generales se aprecian grandes diferencias entre los sujetos sintomáticos y los asintomáticos. No se halló diferencia significativa entre los asintomáticos portadores y los no portadores, hecho que no apoya la presunción de que pueden hallarse anomalías en la RM precediendo el desarrollo del déficit cognitivo [39,40,71,76]. Recientemente, estudios estructurales han examinado la región del hipocampo y han encontrado que la pérdida del volumen del parénquima y su asociación con el aumento del líquido cefalorraquídeo en la fisura perihipocampal (una pérdida de volumen del parénquima hipocampal y perihipocampal del 10 al 20% corresponde a un incremento del 70% de la fisura coroideo-hipocampal) son importantes en la evaluación diagnóstica de los pacientes con síndrome demencial tipo Alzheimer [30-35,69,70]. La presencia de la fisura perihipocampal constituyó una diferencia estadísticamente significativa entre los individuos portadores de la mutación sintomáticos y los portadores asintomáticos, y entre aquellos y los controles no portadores. Por tanto, este parámetro puede considerarse como un hallazgo neuroanatómico claro en los pacientes con EA de inicio temprano asociado a la mutación E-280A (PS1). La distancia interuncal influida por la pérdida de volumen de ambos hipocampos, parahipocampos y amígdalas [69,70], regiones que se afectan según la gravedad de la demencia, fue otra diferencia significativa entre portadores de la mutación sintomáticos y asintomáticos y entre enfermos y controles. La atrofia lobular y la ventriculomegalia fueron hallazgos en los individuos portadores de la mutación y sintomáticos, que como ya ha sido descrito por diversos autores, correlacionan con la gravedad de la demencia [40,46,75].

Tabla I. Distribución de acuerdo con el sexo y el estatus de los 78 individuos sometidos al análisis de RM.

	Mujeres	Varones	Total
Casos asintomáticos	7	17	24
Casos sintomáticos	12	11	23
Controles	11	20	31

Tabla II. Resultados del Anova no paramétrico de Kruskal-Wallis para las medidas con distribución continua en la comparación 1.

Medida	n	p
Distancia interuncal	78	>0,05
Tamaño asta temporal derecha	28	>0,05
Tamaño asta temporal izquierda	27	>0,05

Tabla IV. Resultados del Anova no paramétrico de Kruskal-Wallis para las medidas con distribución continua en la comparación 2.

Medida	N	p
Distancia interuncal	47	<0,05
Tamaño asta temporal derecha	23	<0,05
Tamaño asta temporal izquierda	21	<0,05

Tabla VI. Resultados del Anova no paramétrico de Kruskal-Wallis para las medidas con distribución continua en la comparación 3.

Medida	N	p
Distancia interuncal	55	>0,05
Tamaño asta temporal derecha	11	>0,05
Tamaño asta temporal izquierda	11	>0,05

Tabla VIII. Resultados del Anova no paramétrico de Kruskal-Wallis para las medidas con distribución continua en la comparación 4.

Medida	N	p
Distancia interuncal	54	<0,05
Tamaño asta temporal derecha	22	<0,05
Tamaño asta temporal izquierda	21	<0,05

Tabla III. Análisis de contingencia para evaluar las variables con distribuciones discretas para la comparación 1.

Variable	Fisura perhipocampal		Hiperintensidad del hipocampo		Infartos		Atrofia				Ventriculomegalia			
	P	A	P	A	P	A	N	L	M	S	N	L	M	S
Casos	17	30	1	46	5	42	21	14	9	3	33	8	4	2
Controles	6	25	0	31	2	29	21	10	0	0	31	0	0	0
χ^2	2,540		0,668		0,400		9,796				11,254			
p	>0,05		>0,05		>0,05		<0,05				<0,05			

P: presencia; A: ausencia; N: normal; L: leve; M: moderada; S: severa.

Tabla V. Análisis de contingencia para evaluar las variables con distribuciones discretas para la comparación 2.

Variable	Fisura perhipocampal		Hiperintensidad del hipocampo		Infartos		Atrofia				Ventriculomegalia			
	P	A	P	A	P	A	N	L	M	S	N	L	M	S
Casos sintomáticos	16	7	1	22	3	20	2	10	8	3	9	8	4	2
Casos asintomáticos	1	23	0	24	2	22	19	4	1	0	24	0	0	0
χ^2	21,757		1,066		0,274		24,767				20,806			
p	<0,05		>0,05		>0,05		<0,05				<0,05			

P: presencia; A: ausencia; N: normal; L: leve; M: moderada; S: severa.

Tabla VII. Análisis de contingencias para evaluar las variables con distribuciones discretas para la comparación 3.

Variable	Fisura perhipocampal		Hiperintensidad del hipocampo		Infartos		Atrofia				Ventriculomegalia			
	P	A	P	A	P	A	N	L	M	S	N	L	M	S
Casos asintomáticos	1	23	0	24	2	22	19	4	1	0	24	0	0	0
Controles	6	25	0	31	2	29	21	10	0	0	31	0	0	0
χ^2	2,809		-		0,0710		2,826				-			
p	>0,05		-		>0,05		>0,05				-			

P: presencia; A: ausencia; N: normal; L: leve; M: moderada; S: severa.

Tabla IX. Análisis de contingencias para evaluar las variables con distribuciones discretas para la comparación 4.

Variable	Fisura perhipocampal		Hiperintensidad del hipocampo		Infartos		Atrofia				Ventriculomegalia			
	P	A	P	A	P	A	N	L	M	S	N	L	M	S
Casos sintomáticos	16	7	1	22	3	20	2	10	8	3	9	8	4	2
Controles	6	25	0	31	2	29	21	10	0	0	31	0	0	0
χ^2	13,787		1,373		0,682		26,082				25,473			
p	<0,05		>0,05		>0,05		<0,05				<0,05			

P: presencia; A: ausencia; N: normal; L: leve; M: moderada; S: severa.

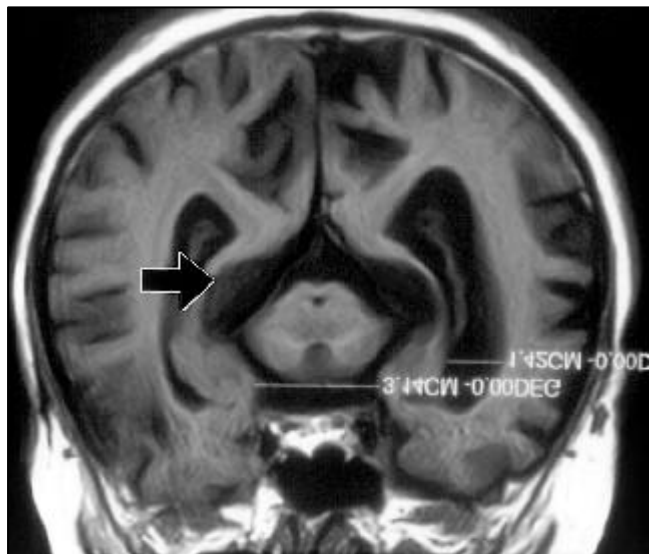


Figura 1. Resonancia magnética en secuencias T₁, corte axial, con angulación negativa de 20 grados, donde se observa la cabeza, cuerpo y cola del hipocampo. La flecha señala la fisura perihipocampal dilatada. La distancia interuncal es de 31 mm y la distancia del asta temporal izquierda es de 14 mm. Estos tres parámetros son altamente diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer, en este caso familiar a los 55 años.

La presencia de infartos (5 casos y 2 controles) y de hiperintensidades en el hipocampo (1 caso) no representó hallazgos

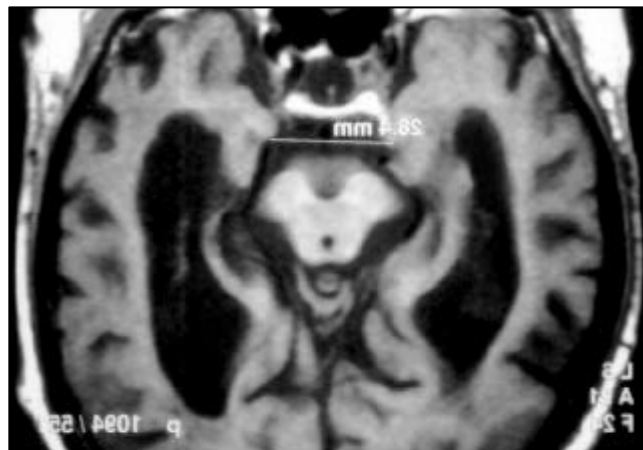


Figura 2. En comparación mostramos la resonancia magnética de un paciente de 95 años, sin trastornos de memoria en donde se insinúa la fisura perihipocampal y la distancia interuncal es de 28 mm.

significativos en este estudio. Como ya ha sido descrito, su presencia no excluye el diagnóstico de EA [53].

Nuestros resultados corroboran la afirmación de que las neuroimágenes son útiles en el estudio diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer [72]. Sin embargo, algunas anomalías son más significativas que otras tanto en el diagnóstico precoz como en el seguimiento de los individuos afectados (Figs. 1 y 2).

BIBLIOGRAFÍA

- Bick KL. The early story of Alzheimer disease. In Terry RD, Katzman R, Bick KL, eds. Alzheimer disease. New York: Raven Press; 1994. p. 1-8.
- Chang-Chui H, Lee-Teng E, Henderson VW, Moy AC. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1985; 35: 1544-50.
- Cummings BJ, Eike SJ, Shanle R. Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 921-33.
- Schellenberg GD. Progress in Alzheimer's Disease genetics. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 262-7.
- Hendriks L, van Dijn CM, Cras P, et al. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β -amyloid precursor protein gene. *Nat Genet* 1992; 1: 218-21.
- Goate A, Chartier-Harlin MM, et al. Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-6.
- Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 1991; 254: 97-9.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a novel gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
- Barton AJ, Cerok BW, Karran EH, et al. Alteration in brain presenilin 1 MRN. A expression in early onset familial Alzheimer's disease. *Neurodegeneration* 1996; 5: 213-8.
- Haltia M, Viitanen M, Sulkava R, et al. Chromosome 14-encoded Alzheimer's disease: genetic and clinicopathological description. *Ann Neurol* 1994; 36: 362-7.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995; 269: 973-7.
- Bird TD, Levy Lahad E, Poorkaj P, et al. Wide range in age of onset for chromosome 1-related familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 932-6.
- Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL, et al. Genes contributing to Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 27-40.
- Lendon CL, Martínez A, Berhens MI, et al. The E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Hum Mutat* 1997; 10: 186-95.
- Staufenbiel M, Pombo-Villar E. Predisposición genética a la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurol Colomb* 1996; 12: 26-32.
- Cornejo W, Lopera F, Uribe C, et al. Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Méd Colomb* 1987; 12: 55-61.
- Lopera F, Arcos M, Madrigal L, et al. Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurol Colomb* 1994; 2: 173-87.
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nat Genet* 1995; 11: 219-22.
- Lemere C, Lopera F, Kosik K, et al. The E280A presenilin-1 Alzheimer mutation produces increased Ab42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med* 1996; 2: 1146-50.
- Lopera F, Ardila A, Martínez A, et al. Clinical features of early-onset Alzheimer's disease in a large kindred with an E280A presenilin 1 mutation. *JAMA* 1997; 277: 793-9.
- Gerard G, Wersberg LA. MRI periventricular lesions in adults. *Neurology* 1986; 36: 998-1001.
- Harrell LE, Callaway R, Chandra Sekar B. Magnetic resonance imaging and the diagnosis of dementia. *Neurology* 1987; 37: 540-3.
- Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, Carr T, Nicholson L. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: 'rims, caps and unidentified bright objects'. *Arch Neurol* 1988; 45: 404-8.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al. Quantitative cerebral anatomy of the ageing human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 527-36.
- Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM. Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Arch Neurol* 1992; 49: 1248-52.
- Johnson A, Davis R, Buonanno FS, Brady J, et al. Comparison of magnetic resonance and roentgen ray computed tomography in dementia. *Arch Neurol* 1987; 44: 1075-80.
- Hughes CP, Gado M. Computed tomography and aging of the brain. *Radiology* 1981; 139: 391-6.
- Gado M, Patel J, Hughes CP, Danziger WL, Berg L. Brain atrophy in dementia judged by CT scan ranking. *Am J Neuroradiol* 1983; 4: 499-500.
- Scheltens P, Leys D, Barkhot F, Holo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of the medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-72.
- De Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, et al. Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet* 1989; ii: 672-3.
- George AE, de Leon MJ, Stylopoulos LA, et al. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 101-7.

32. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, et al. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 183-8.
33. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 51-4.
34. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, et al. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 949-54.
35. Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, Gherardi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer's disease. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 913-23.
36. De Leon MJ, Golomb J, George AE, et al. The radiologic prediction of Alzheimer's disease: the atrophic hippocampal formation. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 897-906.
37. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48: 1297-304.
38. Fox NC, Warrington EK, Stevens JM, Rossor MN. Atrophy of the hippocampal formation in early familial Alzheimer's disease. [Abstract]. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 17: 226-32.
39. Ikeda M, Tanabe H, Nakagawa Y, Kazui H, Yamazaki H, Harada K, et al. MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. [Abstract]. *Neuroradiology* 1994; 36: 7-10.
40. Murphy DG, de Carli CD, Daly E, Gillette JA, McIntosh AR, Haxby JV, et al. Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: correlations with disease severity. [Abstract]. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 612-21.
41. Rusinek H, de Leon MS, George AE, et al. Alzheimer's disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 109-14.
42. Fox NC, Freeborough PS, Rossor MN. Visualization and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 94-7.
43. De Leon MJ, George AE. Computed tomography in aging and senile dementia of the Alzheimer's type. In Mayeux R, Rosen WG, eds. *Advances in neurology. The Dementias*. Vol. 38. New York: Raven Press; 1983.
44. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 949-54.
45. Petersen RC, Jack CR Jr, Smith GE, Kokmen E, Tangalos EG, Ivhik RJ. Serial magnetic resonance-based hippocampal volumes in Alzheimer's disease and normal aging. *Ann Neurol* 1993; 34: 292.
46. Drayer BP, Heyman A, Wilkinson W, et al. Early onset Alzheimer's disease: an analysis of CT findings. *Ann Neurol* 1985; 17: 407-10.
47. Leys D, Soetaerts G, Petit H, Fauquetle A, Provo JP, Sterling M. Periventricular and white matter magnetic resonance imaging hyperintensities do not differ between en Alzheimer's disease and normal aging. *Arch Neurol* 1990; 47: 524-7.
48. Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ, Díaz JF, Fox AJ, Hachinski VC. Clinical correlates of white matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol* 1991; 48: 1015-21.
49. Drayer BP. Imaging of the aging brain. Part I. Normal findings. *Radiology* 1988; 166: 785-96.
50. Erkinjuntti T, Gao F, Lee DH, Eliasziw M, Merskey H, Hachinski VC. Lack of difference in brain hyperintensities between patients with early Alzheimer's disease and control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 260-8.
51. Wahlund LO. Brain imaging and vascular dementia. *Dementia* 1994; 5: 193-6.
52. Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 3-23.
53. Marder K, Richards M, Bello J, Bell K, Sano M, Miller L, et al. Clinical correlates of Alzheimer's disease with and without silent radiographic abnormalities. *Arch Neurol* 1995; 52: 146-51.
54. Chimowitz JB, Awad IA, Furhan AJ. Periventricular lesions on MRI. Facts and theories. *Stroke* 1989; 20: 963-7.
55. Díaz JF, Merskey H, Hachinski VC, et al. Improve recognition of leukoariosis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 1022-5.
56. Erkinjuntti T, Sulkava R. Brain imaging and diagnosis of dementia. In Coltrifries CG, Levy R, Clincke G, Tritsmans L, eds. *Diagnostic and therapeutic assessments in Alzheimer's disease*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1991.
57. Scheltens P, Barkhof F, Valk J, Algra PR, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. *Brain* 1992; 115: 735-48.
58. Wahlund LO, Basun H, Almkvist O, Andersson-Lundman G, Julin P, Saaf J. White matter hyperintensities in dementia: does it matter? [Abstract]. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 387-94.
59. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, García JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies; report of the NINCDS-ADRDA International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
60. Drayer BP. Imaging of the aging brain II. Pathologic conditions. *Radiology* 1988; 166: 797-806.
61. Bartzokis G, Sultzer D, Mintz J, Holt LE, Marx P, Phelan CK, et al. In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer's disease and normal subjects using MRI. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 480-7.
62. Esiri MM, Wilcock GK. Cerebral amyloid angiopathy in dementia and old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1221-6.
63. Markesbery WR, Ehmman WD, Hossain TIM, et al. Instrumental neutron activation analysis of brain aluminium in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1981; 10: 511-6.
64. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price DL, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: a report of the NINCDS-ADRDA work group. Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
65. Dahlbeck SW, McCluney KW, Yeakley SW, et al. The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 931-2.
66. Early B, Escalona PR, Bayko OB, et al. Interuncal distance measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer's disease. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 907-10.
67. Howieson J, Kaye JA, Holm L, Howieson D. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 647-50.
68. Poraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L, et al. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 141-3.
69. De Leon MJ, Golomb J, George AE, et al. The radiologic prediction of Alzheimer's disease: the atrophic hippocampal formation. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 887-906.
70. De Leon MJ, Convit A, Golomb J, et al. The hippocampus in aging and Alzheimer disease. *Neuroimag Clin North Am* 1995; 5: 1-17.
71. Fox NC, Freeborough PS, Rossor MN. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 94-7.
72. Jack C, Peterson R, O'Brien P, Tangalos E. MR based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's. *Neurology* 1992; 42: 183-8.
73. Kesslak J, Nalcioglu O, Cotman C. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy. *Neurology* 1991; 41: 51-4.
74. George AE, de Leon MS, Stylopoulos LA, et al. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal-hippocampal fissure complex. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 101-7.
75. De Leon MJ, George AE, Reisberg B, et al. Alzheimer's Disease: longitudinal CT studies of ventricular change. [Abstract]. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 371-2.

**CARACTERIZACIÓN IMAGENOLÓGICA
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ASOCIADA
A LA MUTACIÓN E280A-PS1. ESTUDIO CASO-CONTROL:
HALLAZGOS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA**

Resumen. Introducción y material. Con el objetivo de analizar y comparar las características de las imágenes de resonancia magnética de individuos pertenecientes a familias afectadas de enfermedad de Alzheimer asociada a la mutación E280A-PS1, provenientes de Antioquia, Colombia, se estudiaron 78 individuos, 47 de ellos portadores de la mutación, 23 de los cuales ya presentaban síntomas de demencia, y se compararon con los hallazgos a la resonancia magnética de 31 individuos controles pertenecientes a los grupos familiares pero que no por-

**CARACTERIZAÇÃO IMAGIOLÓGICA
DA DOENÇA DE ALZHEIMER ASSOCIADA
À MUTAÇÃO PSI-E280A. ESTUDO CASO-CONTROLO:
ALTERAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Resumo. Introdução e material. Com o objectivo de analisar e comparar as características das imagens de ressonância magnética de indivíduos pertencentes a famílias com doença de Alzheimer associada à mutação PSI-E280A. Foram estudados 78 indivíduos provenientes de Antioquia, Colombia, 47 dos quais portadores da mutação, 23 dos quais já apresentavam sintomas de demência. Foram comparados com as alterações da ressonância magnética de 31 indivíduos controles pertencentes aos grupos familiares mas que não eram portadores

taban la mutación. Resultados. En términos generales se aprecian grandes diferencias entre los sujetos sintomáticos y los asintomáticos. No se encontró diferencia significativa entre los asintomáticos portadores y los controles no portadores, hecho que no apoya la presunción de que pueden hallarse anormalidades en la resonancia magnética precediendo al desarrollo del déficit cognitivo. La presencia de la fisura perihipocampal constituyó una diferencia estadísticamente significativa entre los individuos portadores de la mutación sintomáticos y los portadores asintomáticos, y entre los sintomáticos y los controles no portadores. La distancia interuncal significativamente incrementada fue otra diferencia relevante entre portadores de la mutación sintomáticos y asintomáticos y entre sintomáticos y controles. La atrofia lobular y la ventriculomegalia fueron hallazgos en los individuos portadores de la mutación sintomáticos, que, como ya han descrito diversos autores, correlacionan con la gravedad de la demencia. La presencia de infartos y de hiperintensidades en el hipocampo no fue un hallazgo significativo en este estudio. Conclusión. Estos resultados corroboran la afirmación de que las neuroimágenes son muy útiles en el estudio diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el seguimiento y diagnóstico de los pacientes [REV NEUROL 1999; 29: 6-12].

Palabras clave. Antioquia. Colombia. Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Genética. Inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer. Presenilina 1. Resonancia magnética.

da mutação. Resultados. De uma forma geral, observam-se grandes diferenças entre os indivíduos sintomáticos e os assintomáticos. Não foi encontrada diferença significativa entre os assintomáticos portadores e os controles não portadores, facto que não apoia a presunção de que podem ser descobertas alterações na ressonância magnética que precedam o desenvolvimento do défice cognitivo. A presença da fissura peri-hipocampal, constituiu uma diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos portadores da mutação sintomáticos e os portadores assintomáticos, e entre os sintomáticos e os controles não portadores. A distância inter-uncal significativamente aumentada foi outra diferença relevante entre portadores da mutação sintomáticos e assintomáticos e entre sintomáticos e controles. A atrofia lobar e a ventriculomegalia foram achados nos indivíduos portadores da mutação sintomáticos, que, como já fora descrito por diversos autores, se correlacionam com a gravidade da demência. A presença de enfartes e de hiperintensidades no hipocampo não foram achados significativos neste estudo. Conclusão. Estes resultados corroboram a afirmação de que as neuro-imagens são muito úteis no estudo diagnóstico da demência tipo Alzheimer de início precoce, no seguimento e diagnóstico dos doentes [REV NEUROL 1999; 29: 6-12].

Palavras chave. Antioquia. Colombia. Demência. Doença de Alzheimer. Genética. Início precoce da doença de Alzheimer. Presenilina 1. Ressonância magnética.