

El signo “ojo de tigre” en resonancia magnética: cambios relacionados con la edad

Carlos Vilchez-Abreu,¹ Pedro Roa-Sanchez,² Rafael Fermin-Delgado,¹ Herwin Speckter,¹ Eddy Perez-Then,³ Jairo Oviedo,¹ Peter Stoeter¹

RESUMEN

Objetivo. Describir y cuantificar los cambios que ocurren con la edad en el signo “ojo de tigre” en pacientes con neurodegeneración asociada con la pantotenato-cinasa.

Pacientes y métodos. Se evaluaron resonancias magnéticas de 30 pacientes genéticamente confirmados (4 a 76 años) y 3 casos asintomáticos (7 a 11 años).

Resultados. Los pacientes más jóvenes presentaron hiperintensidad en el globo pálido sin la hipointensidad periférica típica. La mayoría mostraron “ojo de tigre”, incluyendo los asintomáticos. En 6 individuos esta hiperintensidad se visualizó oscurecida. La extensión del área hipointensa correlacionó significativamente con la edad ($p < 0.01$) pero no con el grado de distonía ($p > 0.05$).

Discusión. Los cambios en el signo “ojo de tigre” representan una lesión temprana en el globo pálido que se torna en un área de gliosis. El hierro se acumula sin relación a la distonía y no puede utilizarse como parámetro para medir la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: signo “ojo de tigre”, neurodegeneración asociada con pantotenato-cinasa.

ABSTRACT

Objective. Describe and quantify changes that occur with age in the “eye-of-the-tiger” sign in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration.

Patients and methods. Magnetic resonances from 30 genetically confirmed patients (4 to 76 years) and 3 asymptomatic cases (7 to 11 years) were evaluated.

Results. The younger patients presented hyperintensity in the globus pallidus without the typical peripheral hypointensity. The majority, including the asymptomatic patients, presented “eye-of-the-tiger”. In 6 individuals this hyperintensity appeared darkened. The size of the hypointense area correlated significantly with age ($p < 0.01$) but not with degree of dystonia ($p > 0.05$).

Discussion. Changes in the “eye-of-the-tiger” sign represent an early lesion in the globus pallidus which turns into an area of gliosis. Iron accumulates with no relationship to dystonia and cannot be used as a parameter to measure progression of the disease.

Key words: “eye-of-the-tiger” sign, pantothenate kinase-associated neurodegeneration.

INTRODUCCIÓN

La neurodegeneración asociada a la pantotenato-cinasa (*pantothenate kinase-associated neurodegeneration*, PKAN) es la entidad más frecuente entre la variedad de enferme-

dades agrupadas bajo el concepto neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (*neurodegeneration with brain iron accumulation*, NBIA), anteriormente denominada enfermedad de Hallervorden-Spatz.¹ Es una enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada en 1:1 000 000 y pertenece a la lista de enfermedades raras. Hace una década, la mutación responsable fue localizada en el gen PANK2. Los efectos metabólicos resultantes afectan a la formación de cuatro diferentes variedades de pantotenato-cinasa necesaria para la producción de coenzima A de la vitamina B5.²⁻⁴ Las manifestaciones clínicas puede ser tempranas (en la niñez o la adolescencia) y durante la adultez temprana. En esta última circunstancia, la progresión es más lenta; existen cursos intermedios. Las manifestaciones clínicas son variables y se caracterizan mayormente por movimientos distónicos afectando al área orofaríngea y cervical, al tronco o a las

¹ Departamento de Radiología.

² Departamento de Neurología.

³ Departamento de Gestión del Conocimiento. Centros de Diagnóstico, Medicina Avanzada, Laboratorio y Telemedicina (CEDIMAT). Plaza de la Salud Dr. Juan Manuel Taveras. Calle Pepillo Salcedo No. 56. Ensanche La Fe, 10510 Santo Domingo, República Dominicana.

Correspondencia: Carlos Vilchez Abreu. Correo electrónico: carlosivanvilchez@yahoo.com

Recibido: 24 agosto 2012

Aceptado: 2 junio 2013

extremidades. Se han descrito características parkinsonianas y además trastornos cognitivos, comportamiento impulsivo y retinopatía.^{5,6}

En resonancia magnética (RM) se conoce como el “signo del ojo de tigre” a un hallazgo clásico que indica PKAN.⁷⁻⁹ En secuencias ponderadas en T2 consiste en un foco hiperintenso en la porción anteromedial del globo pálido, rodeado de un área hipointensa que cubre las porciones posteriores de este núcleo. A pesar de no ser 100% patognomónico⁹ este hallazgo permite un diagnóstico específico, así como diferenciar a la PKAN de otras variedades de NBIA. La correlación absoluta de este signo y la PKAN (esto es, el que todos los pacientes con la mutación PKAN2 muestren el signo “ojo de tigre” y viceversa) ha sido cuestionada por otros autores sugiriendo que su apariencia puede cambiar con el tiempo con aumento en la acumulación de hierro, siendo esto último responsable de la baja señal en la periferia del “ojo” como tal.^{10,11}

A pesar de un gran número de reportes de casos y estudios de grupos no todos los aspectos de este signo han sido descritos en detalle, principalmente su apariencia variable en secuencias ponderadas en T1, difusión y susceptibilidad. El presente estudio se basó en un grupo relativamente extenso y homogéneo, de pacientes sintomáticos y en estadio preclínico de la República Dominicana (RD), e imágenes adicionales de pacientes con PKAN de Estados Unidos. Fue diseñado para examinar con más detalle la presentación del signo “ojo de tigre” en diferentes secuencias de RM y el desarrollo del signo según la edad de los pacientes; la finalidad fue encontrar un indicador confiable para cuantificar la progresión de la enfermedad.

MÉTODOS

Pacientes

Analizamos datos de un grupo de 21 pacientes, del suroeste de la RD, con PKAN debida a una mutación de aminoácido o mutación sustitutiva del gen PANK2.¹² El rango de edades estuvo comprendido entre 10 y 41 años. Además, evaluamos los estudios de tres jóvenes asintomáticos, o en estadio “preclínico”, con la misma mutación homocigota. Se incluyeron además las resonancias magnéticas de 9 pacientes con PKAN de Estados Unidos en el rango de edad 4-76 años. Los datos clínicos (grado de distonía de acuerdo con la escala de Burke-Fahn-Marsden) sólo estuvieron disponibles para los casos provenientes de la RD (cua-

dro I). Se obtuvieron consentimientos informados según los protocolos de las instituciones médicas participantes.

Resonancias magnéticas

Todos los estudios en la RD se realizaron en un resonador de 3 teslas. Los datos provenientes de Estados Unidos (exceptuando uno) fueron obtenidos con diferentes equipos de 1.5 teslas. Obtuvimos imágenes ponderadas en T2 con calidad razonable de todos los pacientes y de los casos en estadio “preclínico”. No estuvieron disponibles las imágenes ponderadas en T1 para un paciente asintomático. Las secuencias ponderadas en T2* y difusión no estuvieron disponibles en otros tres casos. Para medir el tiempo T2 fueron realizadas una serie de exploraciones transversales en diferentes tiempos de eco (TE) en 20 pacientes y en un caso asintomático, todos provenientes de la RD. En ocho de estos casos se realizaron secuencias T2 en el plano coronal (5 cortes de 4 mm, TR de 509 ms, FOV de 230 mm) utilizando una secuencia 3d turbo-spin echo de 32 ecos con un intervalo del tiempo de 8.1 ms empezando con un TE de 7.6 ms. Esto permitió una comparación perfecta de imágenes ponderadas en T1 y en T2.

Evaluación de los datos

La evaluación cualitativa de los estudios se enfocó en diferentes aspectos del signo del “ojo de tigre” a lo largo del tiempo con énfasis en los estadios muy tempranos y muy tardíos subrayando las diferencias entre imágenes ponderadas en T1 o T2.

Adicionalmente, buscamos una forma de cuantificar la extensión de la zona anormalmente hipointensa del globo pálido en secuencias ponderadas en T2, debido a que están disponibles de manera rutinaria en las resonancias magnéticas. Para este propósito medimos la señal media y la desviación estándar (SD), en una región de interés (ROI) desplegada en la porción anterior del cuerpo caloso, y enmascaramos todos los píxeles por encima del valor medio menos 5 desviaciones estándar. Mediante este procedimiento pudimos excluir casi todos los píxeles en las sustancias gris y blanca, con excepción de vóxeles de baja señal anormal dentro del globo pálido. El área de píxeles “sobrevivientes” fue medida en cada corte y dividida entre el área intracraneal en ese mismo corte. Esto sirvió como medida relativa de la extensión de la señal anormalmente baja dentro del pálido. Para calcular la dependencia de

Cuadro I. Sumario de pacientes, procedencia, edad, presentación clínica y datos evaluados

	No.	Edad ¹	Escala (distonía) ²	1.5 T / 3 T	T1	T2	T2*	FLAIR	DWI/DTI	T2 (cálculo) ³	SWI ⁴
Pacientes con PKAN de RD	21	19.5 (10-41)	18.5 (4-45)	0 / 21	21	21	21	0	20	20	12
Casos asintomáticos de RD	3	9.2 (7-11)	0	0 / 3	2	3	2	0	1	1	0
Pacientes con PKAN de Estados Unidos	9	12.2 (4-76)	No medido	8 / 1	9	9	6	9	8	0	0

¹Edad media y rango. ²Grado de distonía según la escala Burke-Fahn-Marsden (media y rango). ³Cálculo del tiempo T2. ⁴Imágenes ponderadas en susceptibilidad.

PKAN: neurodegeneración asociada a la pantotenato-cinasa (*pantothenate kinase-associated neurodegeneration*). RD: República Dominicana.

los resultados de edad y grado de distonía se utilizó el cálculo del rango del coeficiente de correlación de Spearman. Además, se comprobó la influencia de la intensidad del campo magnético comparando los resultados de dos subgrupos de 6 pacientes de la misma edad medidos en campos magnéticos de 1.5 y 3.0 teslas utilizando una prueba de T de dos brazos.

RESULTADOS

Evaluación cualitativa de las imágenes T2, T2* y DWI

Para evaluar la apariencia cambiante de signo del “ojo de tigre” en el tiempo comparamos cuatro casos por debajo de los 10 años de edad, con 18 casos entre 11 y 30 años y cinco casos por encima de los 30 años.

Por debajo de los 10 años: en los dos pacientes más jóvenes, niños sintomáticos de 4 y 6 años, todas las secuencias (incluyendo difusión, con excepción de T1) mostraron el área hiperintensa típica en la porción anteromedial del globo pálido y sólo en T2* una diminuta área hipointensa adicional fue considerada como visible por debajo del foco hiperintenso (imagen 1). La hiperintensidad en DWI fue considerada como efecto T2 incluido en cada secuencia ponderada en difusión, en el sentido de un “brillo a través de las secuencias”, debido a que no existe una baja señal correspondiente en el coeficiente de difusión aparente (ADC). Una niña de 7 años de edad, de la RD, aunque no presentaba manifestaciones clínicas mostró un signo del “ojo de tigre” completo en todas las secuencias con una extensión de la hipointensidad del globo pálido hasta el núcleo subtalámico que no había sido visualizado en los dos casos anteriores. Lo mismo ocurrió para una niña sintomática de 9 años. En este caso el mapa ADC mostró

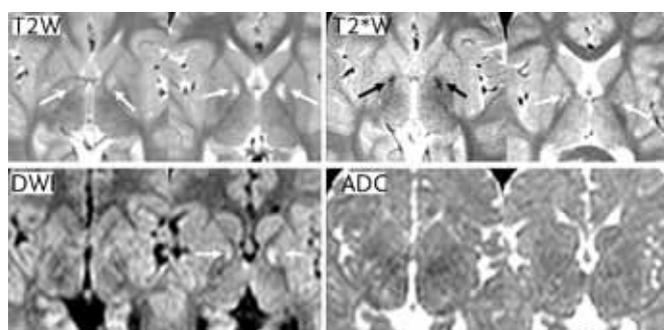


Imagen 1. Signo del “ojo de tigre” en un paciente masculino de 4 años con PKAN sintomático (1.5 teslas). Cortes en T2, T2* y difusión con su correspondiente mapa ADC a través de las porciones superior e inferior del globo pálido. El área hiperintensa es visible en todas las secuencias (flechas blancas) pero las áreas más oscuras que los tractos de sustancia blanca circundante sólo son visibles en T2* inferior a las hiperintensidades (flechas negras). El mapa ADC no muestra ninguna reducción de la difusión en el área del “ojo de tigre”.

un leve incremento en los valores de difusión en el centro del globo pálido, con un halo periférico hipointenso, heterogéneo que, por su estructura, daba la impresión de artefactos causados por distorsiones locales del campo magnético.

10 a 30 años: la mayoría de estos 24 pacientes presentaron signo del “ojo de tigre” en su forma típica, incluyendo dos casos asintomáticos. De todas formas, el área hiperintensa no fue claramente visualizada en secuencias ponderadas en T2 y T2* en 6 pacientes con edades comprendidas entre 16 y 30 años. Tal y como fue reportado previamente¹² tenemos la impresión de que el área pudo haber sido enmascarada por algún material hipointenso central rodeado de un moderado halo hiperintenso (imagen 2). En el globo pálido las hipointensidades fueron distribuidas en forma no homogénea y pudieron extenderse a la porción

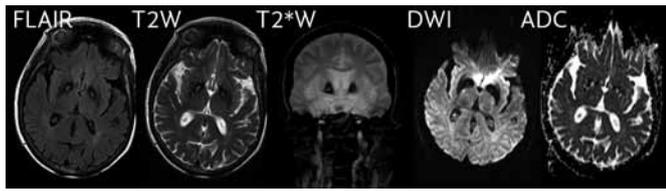


Imagen 2. Signo del “ojo de tigre” en un paciente de 76 años con PKAN (3 teslas). Cuatro cortes transversales y uno coronal (T2*) a través del globo pálido. El área hiperintensa es bien visible en T2, T2* y difusión, rodeada por una marcada hipointensidad. Las hipointensidades e hiperintensidades entremezcladas visualizadas en el mapa ADC se corresponden con artefactos por susceptibilidad.

medial de la cápsula interna. Pero la comisura anterior fue usualmente respetada y visible como una banda isointensa en relación con el tejido cerebral adyacente.

Sobre los 30 años: tres de los cinco pacientes mayores de nuestro grupo mostraron una importante reducción de la señal en el globo pálido en secuencias ponderadas en T2 y T2* y un área central hiperintensa que contenía estrías centrales de reducción de señal en tres casos. Un paciente de 32 años y el paciente de más edad (una mujer de 76 años) no mostraron obscurecimientos del “ojo” (imagen 3 [A, B]).

Evaluación cuantitativa de imágenes T2

Para probar la progresión del obscurecimiento del signo del “ojo de tigre” relacionada con la edad y el grado de distonía categorizamos nuestros hallazgos, en la evaluación de las secuencias ponderadas en T2, en el orden de “sólo área hiperintensa” (valor atribuido: 1), “área hiperintensa con obscurecimiento” (valor atribuido: 2) y “sólo

obscurecimiento” (valor atribuido: 3). Encontramos una correlación significativa con la edad (Spearman $\rho = 0.616$, $p < 0.01$), pero no con el grado de distonía (Spearman $\rho = 0.225$, $p < 0.05$) (cuadro II).

Las evaluaciones subsiguientes fueron dirigidas al área de reducción anormal de la señal (5 DS por debajo de la señal media de la porción anterior del cuerpo calloso en secuencias ponderadas en T2), como fue descrito anteriormente.

Para correlacionar la extensión del área hipointensa con la edad tuvimos que dividir los casos en dos grupos de acuerdo con la intensidad del campo magnético utilizado durante la adquisición de las imágenes. La evaluación del grupo como un todo no fue posible debido a que la cantidad de reducción de la señal depende fuertemente en la magnitud del campo magnético. La evaluación de seis pacientes con edades similares demostró que el área relativa de reducción de la señal fue cinco veces mayor en imágenes adquiridas en equipo de 3 teslas (14 versus 76%), lo cual fue altamente significativo ($p < 0.00005$).

El cálculo del rango del coeficiente de Spearman demostró una correlación significativa entre la edad y la extensión del obscurecimiento anormal en 24 pacientes escaneados en equipo de 3 teslas ($\rho = 0.715$ para el pálido izquierdo y $\rho = 0.704$ para el pálido derecho, $p < 0.01$). No se visualizó correlación significativa para los 8 pacientes escaneados en equipo de 1.5 teslas ($\rho = 0.258$ y $\rho = 0.213$, $p > 0.05$) (cuadro III). La correlación entre el área relativa de hipointensidad y el grado de distonía de acuerdo con la escala de Burke-Fahn-Marsden, que sólo pudo ser calculada para los 23 casos escaneados en equipo de 3 teslas en RD, no fue significativo ($\rho = 0.316$ y $\rho = 0.323$, $p > 0.05$).

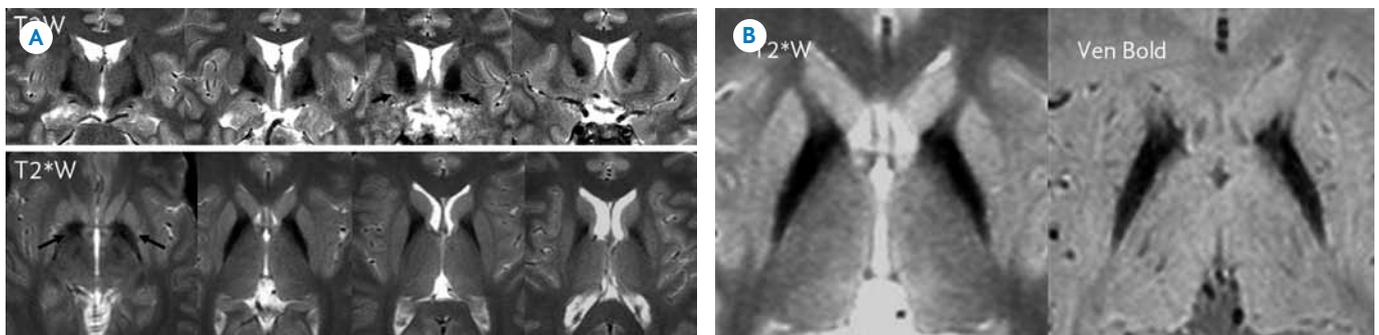


Imagen 3. A) Signo del “ojo de tigre” no visualizado como área hiperintensa en un paciente masculino de 20 años con PKAN (3 teslas), en cortes coronales y transversales a través del globo pálido. La comisura anterior se visualiza como una banda isointensa en relación con el tejido cerebral circundante en secuencias ponderadas en T2 y en T2*. **B)** T2* transversal y *susceptibility-weighted* (VenBold) a través del globo pálido. La distribución de las hipointensidades es heterogénea y se extiende a la porción medial de la cápsula interna.

Cuadro II. Correlación, en "ojo de tigre", de la hipointensidad visualizada en secuencias ponderadas en T2 en el globo pálido con la edad y con el grado de distonía

Hallazgos en secuencias ponderadas en T2	Edad		Grado de distonía	
	n	media (rango)	n	media (rango)
Sólo hiperintensidad	2	5 (4-6)	0	-
Signo típico del "ojo de tigre"	25	16.3 (7-76)	18	21.2 (0-45)
Sólo hipointensidad	6	23.3 (16-30)	6	21.4 (17-29)
Correlación (ρ de Spearman)	$\rho = 0.616, p < 0.01$		$\rho = 0.255, p > 0.05$	

Cuadro III. Tamaño relativo (promedio) de áreas del globo pálido con señal anormalmente reducida medida en campos magnéticos de 1.5 y 3 teslas; correlación con la edad y el grado de distonía (coeficiente de correlación de Spearman ρ)

	Resonador 1.5 teslas		Resonador 3 teslas		
	Hipointenso área (n = 8)	Correlación con edad (n = 8)	Hipointenso área (n = 24)	Correlación con edad (n = 24)	Correlación con distonía (n = 24)
Globo pálido izquierdo	0.15%	$\rho = 0.258, p > 0.05$	1.09 %	$\rho = 0.715, p < 0.01$	$\rho = 0.316, p > 0.05$
Globo pálido derecho	0.13%	$\rho = 0.213, p > 0.05$	1.17 %	$\rho = 0.704, p < 0.01$	$\rho = 0.323, p > 0.05$

Evaluación cualitativa de imágenes T1

Las secuencias ponderadas en T1 reflejan sólo parcialmente los cambios en diferentes aspectos del "ojo de tigre" descritos anteriormente en las imágenes ponderadas en T2.

Por debajo de los 10 años: en los cuatro casos tempranos, por debajo de los 10 años, el globo pálido se torna levemente hiperintenso en secuencias ponderadas en T1 a la vez que cierta reducción en la señal se puede notar en difusión (imagen 4). El área hiperintensa en el "ojo de tigre", tal como se visualiza en T2 y T2*, corresponde a áreas de reducción moderada de la señal en secuencias ponderadas a T1, plano axial a nivel de los forámenes de Monro.

10 a 30 años: 8 de los 14 casos, en los cuales las imágenes ponderadas en T1 y medidas en un campo magnético de 3 teslas fueron evaluables, mostraron hipointensidades severas y circunscritas en las partes anteriores del globo pálido, en cortes inferiores al "ojo de tigre", justo por encima del plano de la comisura anterior.

Tal y como se puede observar de una serie de imágenes con incrementos en los TE alcanzados para mediciones del tiempo T2 (imagen 5a), estas áreas no se correspon-

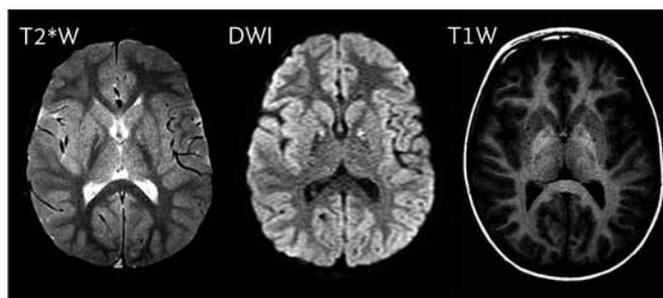


Imagen 4. Signo del "ojo de tigre" en un masculino de 6 años con PKAN (1.5 teslas). Cortes transversales en T2*, difusión y T1 en el globo pálido. EL "ojo" es visible como un hiperintensidad visualizada en T2* y difusión, correspondiendo a hipointensidades circunscritas en la secuencia ponderada en T1. El área hipointensa en T2* y difusión en la porción posterior del globo pálido se corresponden con señal elevada en T1.

den a la región del "ojo", el cual es representado por una reducción moderada de la señal en secuencias ponderadas en T1 en la mayoría de casos. Las regiones circunscritas y oscuras en las secuencias ponderadas en T1 fueron casi idénticas a la reducción máxima del tiempo T2, y se localizaron por fuera y por debajo del "ojo" (imagen 5b). No podemos demostrar una correlación significativa de estas áreas oscuras con la edad (Spearman $\rho = 0.322$) o con el grado de la distonía (Spearman $\rho = 0.243$).

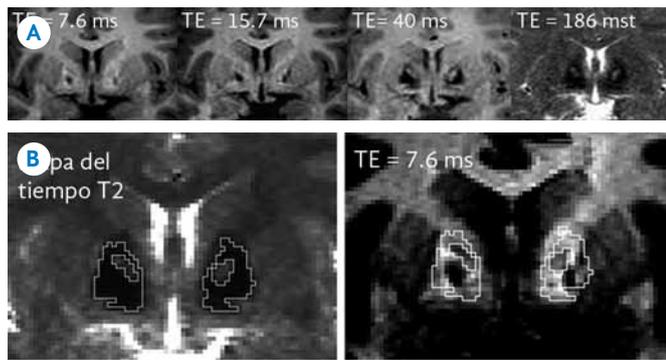


Imagen 5. A) Signo del “ojo de tigre” en un paciente de 10 años con PKAN (3 teslas). Cortes coronales de una serie de mediciones 3D *turbo spin echo* con incrementos sucesivos en el TE para el cálculo del tiempo T2 a nivel del globo pálido. En T1 (derecha), la porción media e inferior del globo pálido muestran una mezcla de señal elevada en la periferia y baja señal en el centro. Estas partes se tornan oscuras al incrementar el TE y secuencias ponderadas en T2. La porción superior del globo pálido se visualiza moderadamente hipointensa en secuencias ponderadas en T1 y se torna brillante en secuencias ponderadas en T2, representando la hiperintensidad del signo del “ojo del tigre”. **B)** Las áreas hipointensas en el globo pálido son visualizadas en el mapa T2 (imagen de la izquierda), enmascarando todos los píxeles con intensidades por encima de la intensidad media del cuerpo calloso menos 5 desviaciones estándar. La sobreproyección de esa selección en secuencias ponderadas en T1 se corresponden con una mezcla de elevación y reducción de la señal en T1 con extensión a la cápsula interna.

Imágenes ponderadas en T1 obtenidas a un campo magnético de 1.5 teslas no mostraron reducciones circunscritas de la señal en el globo pálido.

Sobre los 30 años: en dos de los cinco pacientes entre 32 y 76 años de edad, y también en un paciente más joven de 11 años, el “ojo” no se visualizó con una señal reducida, pero hiperintenso en T1 (imagen 6). Uno de los casos fue medido en un campo magnético de 3 teslas y dos en un campo de 1.5 teslas. En uno de estos pacientes pudimos determinar el tiempo T2 de un “ojo” apareciendo hiperintenso en T1. Su valor de 47 ms estuvo por debajo del valor promedio de tiempo T2 (53 ms) de esta área, pero no correspondió con el valor mínimo de nuestra serie (39 ms).

DISCUSIÓN

A pesar de que varias publicaciones han descrito al signo del “ojo de tigre” hay algunos hallazgos menos conocidos y nuevos, que subrayan o ponen en duda opiniones ya existentes.

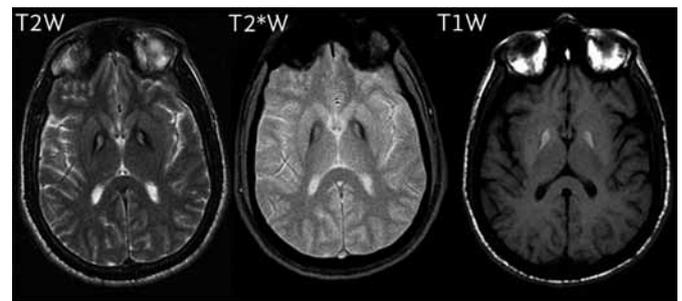


Imagen 6. Signo del “ojo de tigre” en una mujer de 32 años (1.5 teslas). Cortes transversales del globo pálido. Se visualiza el aspecto típico del “ojo de tigre” en T2y T2*, con la hiperintensidad central correspondiendo al “ojo”. El T1 también lo evidencia (imagen de la derecha).

Estadios tempranos del signo del “ojo de tigre”

Los pacientes más jóvenes (4 y 6 años), mostraron área hiperintensa en la porción anteromedial del globo pálido y sólo un pequeño obscurecimiento por debajo del mismo en T2*, siendo esta última secuencia la más sensible para mostrar heterogeneidades por susceptibilidad.¹³ La hiperintensidad se considera como el resultado del defecto metabólico primario que afecta de manera específica a esta región por alguna demanda metabólica especial desconocida.

La primera zona de obscurecimiento no corresponde a esta área hiperintensa (el “ojo” en el estricto sentido), pero se encuentra un poco más abajo del mismo, justo por encima del plano de la comisura anterior. Es la misma área que en pacientes mayores alcanza la pérdida máxima de la señal tanto en T2, T2* como en T1. La reducción de la señal es muy probablemente debida a la acumulación de hierro. En esta área se supone un aumento de la concentración de cisteína, porque no puede ser procesada en pasos metabólicos subsiguientes. Existen reportes que sostienen que la cisteína promueve la oxidación, pero también constituye un fuerte agente quelante y moviliza el hierro extravascular de la ferritina, y que ambos factores inducen estrés oxidativo a las membranas celulares circundantes.^{14,15}

Nuestros hallazgos confirman que la lesión hiperintensa es la primera en aparecer, como fue descrito en una publicación reciente de un varón de dos años y 10 meses.¹⁶ Pero ¿cómo podemos explicar que la lesión responsable de la hiperintensidad y la reducción de la señal por la acumulación de hierro empiezan en diferentes áreas? El hecho de que la concentración de hierro (juzgado por la reducción de la señal) es menos pronunciada en el área

hiperintensa puede ser debido a la capacidad del tejido glial cicatricial de remover hierro de la ferritina. Pero esto no explica la preferencia del hierro de concentrarse siempre en la región por debajo del "ojo". ¿Podría esta región ser un segundo foco de neuronas o células gliales especiales que sobreviven y por alguna razón inician la acumulación de hierro?

Progresión del signo del "ojo de tigre"

Otro hallazgo notable el "ojo de tigre" completo en tres casos de la RD que fueron detectados con cribados (análisis genético e imágenes) antes de la manifestación clínica. Esto contrasta con los dos pacientes jóvenes sintomáticos de Estados Unidos, donde la hiperintensidad domina y las regiones hipointensas son pequeñas. Obviamente, la instalación de los síntomas clínicos no depende de manera primaria de la acumulación de hierro. Este resultado es emparejado por la falta de correlación significativa que encontramos entre la extensión del área hipointensa en el globo pálido, representando el área de acumulación de hierro, con el grado de distonía. Igual que en la población no afectada, donde la acumulación de hierro se acrecienta con la edad,¹⁷ los pacientes con PKAN muestran una tendencia similar, lo cual puede relacionarse con la falta de regulación metabólica que padecen. De todos modos, nuestros hallazgos no apoyan la idea de que la acumulación de hierro sea un factor que de manera primaria gobierna la expresión clínica de la enfermedad. Lo mismo aplica para la hiperintensidad en el "ojo de tigre". Si este hallazgo representa la lesión responsable de la manifestación clínica, ¿cómo podemos explicar esos casos "preclínicos" con un signo completamente desarrollado visualizado en resonancia magnética? Desafortunadamente, no hemos examinado las etapas agudas de esta lesión. Aún nuestro caso más joven, de 4 años, probablemente representa un defecto crónico, debido a que no se acompaña de una reducción de la señal en el mapa ADC. Si la lesión aguda en el pálido surge tiempo antes de la manifestación clínica, ¿qué mecanismo gobierna el curso clínico?

Apariencia del signo del "ojo de tigre" en secuencias ponderadas en T1

Las correlaciones de los hallazgos en imágenes ponderadas en el tiempo T1 con la edad y el curso clínico son menos evidentes y además dependen de la fuerza del campo magnético. La mayoría de los casos mostraron una moderada y difusa elevación de la señal en el área correspondiente

a la hipointensidad en T2 y T2*, con una pérdida de señal circunscrita, en algunos casos, en la porción anteromedial inferior del globo pálido, donde la hipointensidad mencionada anteriormente es más pronunciada. Esto puede ser explicado por la acumulación de hierro que, de manera similar al contraste, acorta la relajación T1 e incrementa la señal hasta un cierto límite.¹⁸ Pero en el caso de concentraciones altas o agrupaciones tipo racimo la señal T1 puede ser destruida.

El signo del "ojo" en sí es mayormente presentado como una moderada reducción de la señal en secuencias ponderadas en T1 por encima del área de mayor acumulación de hierro, tal y como se esperaría en regiones gliales con pérdida de células con membranas contenedoras de grasa. En los casos en los que no se presentaron hiperintensidades claras en secuencias ponderadas en T2, la región del "ojo" fue difusamente hiperintensa como el resto del globo pálido, o mostró algunos focos hipointensos que pueden representar áreas gliales. Es muy posible que el oscurecimiento bajo el "ojo" en secuencias ponderadas en T2 y en T2*, y los hallazgos en T1, correspondan a una acumulación inusualmente severa de hierro en esa área, con un oscurecimiento secundario del "ojo" o una formación de gliosis menos pronunciada, con una capacidad metabólica mejor preservada para metabolizar cisteína como fue descrito anteriormente.

Lo más difícil de explicar es la apariencia hiperintensa del "ojo" en 4 de nuestros pacientes, no sólo en T2 sino también en T1; dos de estos se escanearon con 1.5 teslas y otros 2 con 3 teslas. La hipótesis de un aumento de acumulación de hierro no sólo en el pálido circundante sino también en el "ojo" se apoya en el hecho de que 2 de estos 3 casos se encontraban en el grupo de mayor edad. Una razón del aumento de la señal puede ser el acortamiento del T1 del hierro en una distribución bastante homogénea y en una concentración no lo suficientemente alta como para destruir dicha señal.¹⁹

CONCLUSIÓN

Las observaciones aquí reportadas, a pesar de no ser completamente nuevas, pueden ayudar a entender detallados aspectos del signo del "ojo de tigre" y a enfocarse en algunas preguntas que quedan abiertas. Una de ellas es el aspecto imagenológico de la fase aguda de la lesión debido a que, tanto la lesión hiperintensa en la porción anteromedial del globo pálido como las hipointensidades

por debajo del mismo pueden representar hallazgos tardíos, de acuerdo con nuestras observaciones. Otras dos preguntas son la razón de la latencia entre la etapa aguda y la manifestación clínica y el papel que juega la acumulación de hierro en el curso de la enfermedad.

El área de acumulación de hierro obviamente se incrementa con la edad, pero sin relación significativa con la sintomatología; por lo tanto, no es el mejor indicador para medir la progresión de la enfermedad. Otros factores pueden ser importantes, como por ejemplo alguna sobrecompensación funcional de una lesión inicial silente como ha sido discutido en otras formas de distonía.²⁰ Un estudio en marcha iniciado por la Unión Europea²¹ y algunas investigaciones de resonancia magnética funcional²² pudieran ayudar a contestar estas preguntas en un futuro cercano.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los Centros de Diagnóstico, Medicina Avanzada, Laboratorio y Telemedicina (CEDIMAT) por el soporte económico a esta investigación con los pacientes PKAN. Agradecemos a la Sra. Susan Hayflick del *Department of Molecular and Medical Genetics of the University of Oregon*, Estados Unidos, por contribuir con casos para la redacción de este artículo.

Referencias

- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, y col. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
- Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-349.
- Hayflick SJ. Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:572-577.
- Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005;43:286-296.
- Pellecchia MT, Valente EM, Cif L, et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005;64:1810-1812.
- Bindu PS, Desai S, Shehanaz KE, Nethravathy M, Pal PK. Clinical heterogeneity in Hallervorden-Spatz syndrome: a clinoradiological study in 13 patients from South India. *Brain Dev* 2006;28:343-347.
- Trussart V, Leboucq N, Carlander B, Billiard M, Castan P. Hallervorden-Spatz syndrome and MRI: the "tiger's eye". One case. *J Neuroradiol* 1993;20:70-75.
- Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, Gitschier J, Rowley H. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1230-1233.
- Kumar N, Boes CJ, Babovic-Vuksanovic D, Boeve BF. The "eye-of-the-tiger" sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. *Arch Neurol* 2006;63:292-293.
- Baumeister FA, Auer DP, Hörtnagel K, Freisinger P, Meitinger T. The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. *Neuropediatrics* 2005;36:221-222.
- Zolkipli Z, Dahmouh H, Saunders DE, Chong WK, Surtees R. Pantothenate kinase 2 mutation with classic pantothenate-kinase-associated neurodegeneration without 'eye-of-the-tiger' sign on MRI in a pair of siblings. *Pediatr Radiol* 2006;36:884-886.
- Delgado RF, Sanchez PR, Speckter H, y col. Missense PANK2 mutation without "Eye of the tiger" sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *J Magn Reson Imaging* 2012;35:788-794.
- Hájek M, Adamovicová M, Herynek V, et al. MR relaxometry and 1H MR spectroscopy for the determination of iron and metabolite concentrations in PKAN patients. *Eur Radiol* 2005;15:1060-1068.
- Gupta R, Kumar A, Sharma MC, Sarkar C, Goyal V, Bihari M. Autopsy always teach and tell: neurodegeneration with brain iron accumulation: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:792-794.
- Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation - Clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:350-360.
- Rossi D, De Grandis E, Barzaghi C, et al. Early-onset neurodegeneration with brain iron accumulation due to PANK2 mutation. *Brain Dev* 2012;34:536-538.
- Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology* 2009;252:165-172.
- Vymazal J, Brooks RA, Patronas N, Hajek M, Bulte JW, Di Chiro G. Magnetic resonance imaging of brain iron in health and disease. *J Neurol Sci* 1995;134(Suppl 1):19-26.
- Vymazal J, Brooks RA, Baumgarner C, et al. The relation between brain iron and NMR relaxation times: an in vitro study. *Magn Reson Med* 1996;35:56-61.
- Carbon M, Eidelberg D. Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience* 2009;164:220-229.
- Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov Disord* 2011;26:1756-1759.
- Stoeter P, Rodriguez-Raecke R, Vilchez C, et al. Motor activation in patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration: a functional Magnetic Resonance Imaging study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:1007-1010.