

TÍTULO: Resonancia Magnética Nuclear de cráneo en primeras familias cubanas diagnosticadas con ataxia de Friedreich

TITLE: Nuclear Magnetic Resonance skull in Cuban families first diagnosed with Friedreich's ataxia

AUTORES:

1. Dra. Tania Cruz Mariño. Profesor Asistente. taniacmarin@infomed.sld.cu.
2. Dr. José Alberto Álvarez Cuesta. Profesor Auxiliar. josea@hcqho.hlg.sld.cu
3. Dr. Raúl Aguilera Rodríguez. Profesor Instructor. raul@ataxia.hlg.sld.cu
4. Dr. Luis Velásquez Pérez. Profesor Titular. Investigador Titular.
frakluisv@yahoo.es

PAÍS: Cuba

RESUMEN

La ataxia de Friedreich se caracteriza por edad de comienzo antes de los 25 años, ataxia progresiva, disartria, ausencia de reflejos tendinosos profundos y alteraciones en el sentido de vibración. La presente investigación se realizó con el objetivo de describir las características imagenológicas de las estructuras del sistema nervioso central en las primeras familias cubanas diagnosticadas con la enfermedad. Mediante un equipo de 0.23 Teslas -PANORAMA-, Philips Medical Systems, con una bobina estándar de cráneo, se obtuvieron cortes axiales de 5mm de grosor usando secuencias de FLAIR, T1 y T2, así como cortes sagitales en T1 y T2 en tres individuos con diagnóstico molecular confirmatorio de ataxia de Friedreich y seis controles saludables pareados mediante edad y sexo. Las estructuras con mayor afectación morfológica son la médula espinal cervical, el cerebelo y la protuberancia, lo cual provee evidencia in vivo de que la enfermedad conduce a atrofia de dichas estructuras.

PALABRAS CLAVES: RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR; ATAXIA DE FRIEDREICH; ATAXIAS HEREDITARIAS.

ABSTRACT

Friedreich's ataxia is characterized by age of onset before 25 years, progressive ataxia, dysarthria, absent deep tendon reflexes and impaired vibration sense. This research was conducted in order to describe the imaging features of central nervous system structures in the early Cuban families diagnosed with the disease. A team of 0.23 Tesla-PANORAMA-Philips Medical Systems, with a standard head coil, axial slices were obtained using 5mm thick FLAIR sequences, T1 and T2, and sagittal T1 and T2 in three individuals with confirmatory molecular diagnosis of Friedreich's ataxia and six healthy controls matched by age and sex. The morphological structures most affected are the cervical spinal cord, cerebellum and pons, which provides in vivo evidence that the disease leads to atrophy of these structures.

KEY WORDS: NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE, FRIEDREICH'S ATAXIA, HEREDITARY ATAXIA.

INTRODUCCIÓN

Las ataxias hereditarias constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas que pueden transmitirse con diferentes patrones de herencia. La ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad autosómica dominante que alcanza las mayores tasas de prevalencia a nivel mundial en la provincia de Holguín, Cuba¹, mientras que la ataxia de Friedreich (FRDA), condición autosómica recesiva, es considerada como la ataxia hereditaria más frecuente a nivel mundial².

Se trata de un defecto genético consistente en la expansión de tripletes repetitivos de GAA en el intrón 1 del gen de la FRDA, a partir del cual se sintetiza una proteína denominada Frataxina, cuya deficiencia trae consigo un conjunto de manifestaciones clínicas entre las cuales se destacan: edad de comienzo antes de los 25 años, ataxia progresiva de tronco y extremidades, disartria, ausencia de reflejos tendinosos profundos y alteraciones en el sentido de vibración².

Recientemente Cruz³ y colaboradores establecieron el diagnóstico molecular de la FRDA en el Centro para la Investigación y la Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH), realizando la identificación de las primeras familias cubanas afectadas por esta enfermedad.

Aunque existe una amplia controversia acerca de la repercusión de la enfermedad sobre las estructuras del sistema nervioso central (SNC), con frecuencia la médula espinal, el vermis cerebeloso y la protuberancia se reportan dañadas por parte de diferentes investigadores⁴. Las características de las estructuras cerebrales que resultan afectadas en las familias cubanas no han sido descritas con anterioridad.

Por esta razón se realizó la presente investigación con el objetivo de describir las características imagenológicas de las estructuras dianas del SNC en las primeras familias cubanas diagnosticadas con FRDA.

MATERIALES Y MÉTODO

Se evaluaron las características imagenológicas mediante imágenes de resonancia magnética nuclear del cerebelo, la médula espinal, la protuberancia y el tronco encefálico en tres individuos con diagnóstico molecular confirmatorio de FRDA y seis controles saludables sin historia personal o familiar de enfermedad neurológica pareados mediante edad y sexo. Los sujetos fueron analizados teniendo en cuenta el tiempo de duración de la enfermedad y la severidad clínica de la misma de acuerdo a las escalas ICARS⁵ y SARA⁶.

Examen de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los sujetos bajo estudio y los controles fueron examinados en el servicio de RMN del Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Iñiguez" de la provincia de Holguín.

¹ Velázquez Pérez, Luis... [et al.]. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguín, p 157.

² Pandolfo, M. Friedreich ataxia: the clinical picture, p 3.

³ Cruz Mariño, Tania... [et al.]. Uncommon features in Cuban families affected with Friedreich ataxia, p 85.

⁴ Villanueva-Haba, VE... [et al.]. Estudio de neuroimagen con análisis morfométrico de las ataxias hereditarias e idiopáticas, p 107.

⁵ Trouillas, P... [et al.]. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome, p 206.

⁶ Schmitz-Hubsch, T... [et al.]. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale, p 1717.

Para la obtención de las imágenes se utilizó un equipo de 0.23 Teslas - PANORAMA-, Philips Medical Systems, con una bobina estándar de cráneo. Se obtuvieron cortes axiales de 5mm de grosor usando secuencias de FLAIR, T1 y T2, así como cortes sagitales en T1 y T2.

Las imágenes fueron analizadas por dos investigadores en conjunto, utilizando el sistema informativo de análisis de la imagen "Imagis" (Copyright © D. Ronda, O. Ferrer, N. A. Álvarez, Biofísica Médica 2000-2002, versión 1.30, Octubre 2002) que permite medir la cantidad de tejido existente dentro de la región de interés debido a los cambios en la intensidad de señal tejido/liquido.

Las mediciones se realizaron en el plano mediosagital y plano axial en los pedúnculos cerebelosos medios, teniendo en cuenta los parámetros descritos por Onodera y modificados por Villanueva-Haba⁴:

- Corte medio sagital para evaluación de médula cervical:
 - Diámetro anteroposterior de médula cervical en C2 (DAPM).
 - Diámetro anteroposterior de canal medular en C2 (DAPCM).
 - Cociente entre diámetro medular y diámetro de canal raquídeo en C2 (CDM).
 - Corte medio sagital para evaluación de cerebelo:
 - Área de cerebelo (AC): que determina el área del vermis cerebeloso.
 - Área de la fosa posterior (AFP): determinada anteriormente por el borde posterior del esfenoides, en la parte superior por la línea entre el clinoides posterior y la parte anterior del borde inferior del seno recto, posteriormente por el borde inferior del seno recto y el borde del hueso occipital, e inferiormente por la línea que une el punto inferior del hueso occipital con el punto inferior de hueso esfenoides.
 - Cociente entre el área del cerebelo y el área de la fosa posterior (AC/AFP).
 - Corte medio sagital para evaluación de la protuberancia.
 - Diámetro anteroposterior de la protuberancia (DAPP): Diámetro anteroposterior máximo perpendicular al eje de protuberancia.
 - Área de la protuberancia (AP): delimitada superiormente por línea perpendicular al eje de la protuberancia en la unión con el mesencéfalo, e inferiormente por la línea de unión con el bulbo.
 - Corte axial de los pedúnculos cerebelosos medios para evaluación del tronco:
 - Área del tronco (AT): definida por el contorno del tronco en el corte.
- La ubicación de un parámetro por debajo de dos desviaciones estándar con respecto a la media para los controles fue interpretada como evidencia de atrofia de la estructura estudiada. Si el parámetro se encontró además por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media fue considerado como otro elemento a favor de la atrofia.

RESULTADOS DEL TRABAJO

Tres individuos pertenecientes a dos familias cubanas con ataxia recesiva fueron diagnosticados molecularmente como afectados por FRDA. La tabla 1 muestra la edad de comienzo de los síntomas, los años de evolución de la enfermedad y los resultados obtenidos por cada uno de ellos al ser evaluados mediante las escalas de examen neurológico ICARS y SARA.

Tabla 1. Características clínicas de los individuos afectados por ataxia de Friedreich.

Individuos	Edad de inicio (años)	Edad actual (años)	Tiempo de evolución (años)	ICARS	SARA
Caso 1	7	30	23	88	36
Caso 2	21	45	24	70	29
Caso 3	22	47	25	78	31

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 23,66 años (sd=1,52) con un rango de 22 a 15 años. Como puede apreciarse el caso 1 presentó la menor edad al comienzo de los síntomas, no obstante su diferencia en el tiempo de evolución respecto a los casos 2 y 3 es discreta (2 y 3 años respectivamente), al igual que los resultados obtenidos en las escalas de evaluación neurológica ICARS y SARA. La media de los valores de la escala ICARS fue de 78,66 (sd=9,01) con un rango de 70 a 88, la media de SARA resultó 32 (sd=3,60) con un rango de 29 a 36.

Resultan notables de manera general los trastornos de la postura y la marcha, encontrándose todos los casos confinados a silla de ruedas, así como los trastornos del lenguaje consistentes en disartria severa.

A continuación se describen las evaluaciones realizadas mediante RMN en cada uno de los sujetos:

El DAPM del caso 1 (Tabla 2) resultó menor que el de los controles y menor que dos desviaciones estándar de la media, a pesar que se mantuvo dentro del intervalo de confianza del 95% para la media, evidenciando la existencia de atrofia medular. Llama la atención que el DAPCM también resultó menor que el de los controles, ubicándose por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media y por debajo de dos desviaciones estándar de la media, esto se debe a características anatómicas particulares del caso 1 no relacionadas con la enfermedad; sin embargo al resultar tan estrecho el canal medular este parámetro se convierte en un elemento confusor que impide una mejor evidencia del grado de atrofia medular mediante el CDM.

Tabla 2. Parámetros de resonancia magnética cerebral en el caso 1.

Parámetros	Caso 1	Control 1	Media	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la media	Desviación estándar	Dos desviaciones estándar de la media	
		Control 2					Valor mínimo	Valor máximo
DAPM	5.23	5,43 6,08	5,7550	0,325	1,63-9,88	0,46	4,835	6,675
DAPCM	9.25	11.71 11,89	11.8	0.09	10.66-12.94	0.13	11,54	12,06
CDM	0,5654	0,4637 0,5113						
AC	753.11	1011.03 919,54	965,29	45,75	384,04 1546,53	64,69	835,91	1094,67
AFP	3346.	3091.74	3061.24	30.5	2673.70	43.13	2974,9	3147,5

	53	3030,74			3448.78		8	
AC/AFP	0,225 0	0,3270						
		0,3034						
DAPP	20,24	20,17	20.4	0.23	17,54 23.25	0,32	19,76	21,04
		20,62						
AP	486,8 0	435,14	459.19	24,05	153.66 764.71	34.0	391,19	527,19
		483,23						
AT	518,8 3	518,78	526,21	7,43	431.8 620.6	10.51	505,19	547,23
		533,64						

El AC es menor que la de los controles, diferencia que resulta notable por encontrarse por debajo de dos desviaciones estándar de la media, demostrando la existencia de atrofia cerebelosa, la cual es corroborada por el cociente AC/AFP menor para este caso que para los controles.

En las investigaciones realizadas por Wullner⁷ todas las medidas cerebelosas se encontraron dentro del intervalo de la normalidad, pero se apreció tendencia a la atrofia del cerebelo y del tronco cerebral y un ensanchamiento del cuarto ventrículo. Varios grupos reportaron posteriormente atrofia cerebelosa leve en la mayoría de los pacientes⁸ o moderada o grave⁹ pero en sus trabajos la valoración de los datos de neuroimágenes era realizada solo de manera cualitativa.

La atrofia de médula cervical y de cerebelo “como un proceso más difuso” fue reconocida en los reportes de Ludger¹⁰, quien hizo referencia a la atrofia de médula cervical en el 84% y de cerebelo de manera ligera solo en el 42% de sus casos. Otros autores¹¹ reconocieron la atrofia espinal y la atrofia del vermis cerebeloso solo cuando la enfermedad se encontraba en fases avanzadas.

La concepción de la FRDA como una atrofia medulocerebelosa más que medular, desde una perspectiva anatómica y no sólo clínico-funcional, fue enfatizada por los trabajos de Wollmann¹², describiendo atrofia medular en el 83% de los pacientes, atrofia del vermis cerebeloso en el 67%, atrofia de los hemisferios cerebelosos en el 50% de los casos (siempre acompañada por atrofia vermiana), y no encontrando atrofia del puente ni de los hemisferios cerebrales.

Los parámetros obtenidos en el caso 1 se corresponden con los reportados por Della Nave¹³ quien observó pérdida significativa de sustancia gris y blanca solo en el cerebelo y la médula dorsal, describiendo correlación entre los cambios estructurales y la severidad del déficit clínico así como la duración de la enfermedad.

⁷ Wüllner, U... [et al.]. Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia, p 320.

⁸ De Michelle, G... [et al.]. Cerebral blood flow in spinocerebellar degenerations: a single photon emission tomography study in 28 patients, p 605.

⁹ Klockgether, T... [et al.]. Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging, p 120.

¹⁰ Schöls, L... [et al.]. Friedreich's ataxia Revision of the phenotype according to molecular genetics, p 2137.

¹¹ Mascalchi, M... [et al.]. Proton MR Spectroscopy of the Cerebellum and Pons in Patients with Degenerative Ataxia, p 376.

¹² Wollmann, T... [et al.]. Ataxia de friedreich: análisis de parámetros de resonancia magnética y correlatos con el enlentecimiento cognitivo y motor, p 218.

¹³ Della Nave, R... [et al.]. Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry, p 20.

De manera similar al caso anterior, en el caso 2 (Tabla 3) el DAPM resultó menor que el de los controles y menor que dos desviaciones estándar de la media, manteniéndose dentro del intervalo de confianza del 95% para la media, pero mostrando atrofia medular.

El AC resultó menor que la de los controles, se encontró por debajo de dos desviaciones estándar de la media, y por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media, demostrando la existencia de atrofia cerebelosa.

Ambos cocientes (CDM y AC/AFP) resultaron menores en el caso 2 que en los controles.

En el año 2005¹⁴ y en contraste con estudios previos, se planteó que la atrofia del vermis cerebeloso es un hallazgo común en esta enfermedad.

El DAPP resultó menor que en los controles, menor que dos desviaciones estándar de la media y por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media, evidenciando atrofia de esta estructura.

Villanueva-Haba⁴ obtuvo resultados similares utilizando un programa computarizado de procesamiento y análisis digital de imágenes, planteó que después de la médula espinal las estructuras más afectadas en la FRDA son el vermis cerebeloso y la protuberancia, y obtuvo diferencias significativas para ambas medidas.

El AT aunque menor que la de los controles se mantuvo dentro del intervalo de confianza del 95% para la media y no resultó menor que dos desviaciones estándar de la misma.

Tabla 3. Parámetros de resonancia magnética cerebral en el caso 2.

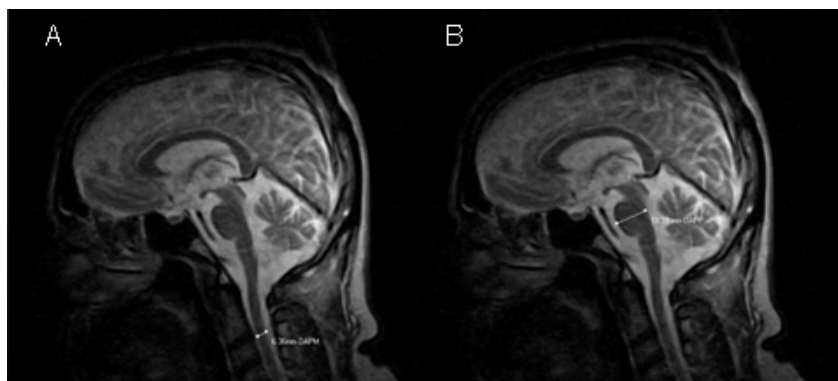
Parámetros	Caso 2	Control 3	Media	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la media	Desviación estándar	Dos desviaciones estándar de la media	
		Control 4					Valor mínimo	Valor máximo
DAPM	5,43	7,63 8,21	7,92	0,29	4,24 11,60	0,41	7,1	8,74
DAPCM	12,95	12,17 13,75	12,96	0,79	2,92 22,99	1,12	10,72	15,2
CDM	0,4193	0,6269 0,5970						
AC	879,67	964,11 938,31	951,22	12,9	787,3 1115,12	18,24	914,74	987,7
AFP	3851,77	3465,89 3566,76	3516,33	50,44	2875,49 4157,16	71,33	3373,67	3658,99
AC/AFP	0,2283	0,2781 0,2630						
DAPP	18,39	21,38 22,21	21,8	0,42	16,52 27,07	0,59	20,62	22,98
AP	402,30	416,38 487,92	452,15	35,57	-2,35 906,65	50,59	350,97	553,33
AT	524,40	555,55 640,06	597,8	42,26	60,9 1134,71	59,76	478,28	717,32

¹⁴ Bhidayasiri, R... [et al.]. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature, p 1867.

Como en los casos anteriores, en el caso 3 (Tabla 4) el DAPM resultó menor que el de los controles y menor que dos desviaciones estándar de la media, pero en el presente caso se ubicó además por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media, mostrando nuevamente atrofia medular (Figura 1A).

Figura 1. Atrofia de médula cervical y protuberancia en individuo afectado por ataxia de Friedreich.

- A. DAPM en el caso 3 mostrando atrofia de la médula cervical.
B. DAPP en el caso 3 mostrando atrofia de la protuberancia.



El AC resultó menor que la de los controles, se encontró por debajo de dos desviaciones estándar de la media, manteniéndose dentro del intervalo de confianza del 95% para la media, pero demostrando la existencia de atrofia cerebelosa.

Ambos cocientes (CDM y AC/AFP) resultaron menores en el caso 3 que en los controles.

El DAPP resultó menor que en los controles, menor que dos desviaciones estándar de la media y por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media, evidenciando atrofia de esta estructura (Figura 1B).

El AP resultó menor que la de los controles, menor que dos desviaciones estándar de la media de los controles y por debajo del intervalo de confianza del 95% para la media, aportando mayores evidencias de la afectación de esta estructura.

Tabla 4. Parámetros de resonancia magnética cerebral en el caso 3.

Parámetros	Caso 3	Control 5	Media	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la media	Desviación estándar	Dos desviaciones estándar de la media	
		Control 6					Valor mínimo	Valor máximo
DAPM	6,36	6,70 6,69	6,70	0,005	6,63 6,76	0,007	6,686	6,714
DAPCM	11,77	11,89 10,86	11,38	0,52	4,83 17,92	0,73	9,92	12,84
CDM	0,5403	0,5634 0,6160						
AC	812,81	972,32 921,89	947.11	25.22	626.72 1267.29	35.66	875,79	1018,43

AFP	4215,36	3259,46 3789,60	3524.53	265.07	156.5 6892.56	374.87	2774,79	4274,27
AC/AFP	0,1928	0,2983 0,2432						
DAPP	18,39	22,95 22,29	22.62	0,33	18,43 26,81	0,47	21,68	23,58
AP	487,92	494,96 496,13	495.55	0,59	488.11 502.98	0,83	493,89	497,21
AT	583,20	513,30 579,03	546.17	32.87	128.58 963.75	46,48	453,21	639,13

En 1991 Koeppen¹⁵ planteó que la atrofia del cerebelo no es un hallazgo característico de la FRDA, pues patológicamente la corteza cerebelosa solo muestra pérdida ligera de células de Purkinje y torpedos axonales ocasionales, en contraste con el núcleo cerebeloso profundo, donde se origina la eferencia cerebelosa, que está severamente afectado. Los estudios de Della Nave⁴ permitieron conocer que los hallazgos típicos en la FRDA son la pérdida de fibras mielinizadas y gliosis en columnas posteriores y laterales de la médula espinal, acompañadas por atrofia de la porción superior de la médula espinal; es por ello que la RMN de médula espinal muestra adelgazamiento y cambios de señales intramedulares en la porción cervical de la médula espinal, consistentes con degeneración de tractos posteriores y laterales de sustancia blanca. Lo más característico en el cerebelo es la pérdida de neuronas en el núcleo dentado mientras que la corteza cerebelosa está conservada. La sustancia blanca cerebelosa es difusamente gliótica y hay pérdida de fibras mielinizadas en el núcleo dentado.

En resumen, la atrofia medular y la atrofia cerebelosa se manifestaron mediante las imágenes de RMN en todos los casos aquí presentados, la atrofia de la protuberancia resultó evidenciada en dos de los casos y en uno de ellos el tronco mostró disminución en su área que no resultó significativa.

Debe tenerse en cuenta que se trata de un número pequeño de casos, lo que conjuntamente con la carencia de valores de referencia de normalidad para la población cubana y la posible variabilidad existente entre diferentes sujetos en cuanto a las dimensiones de estructuras anatómicas pequeñas, pueden constituir sesgos que interfieran con la correcta interpretación de los resultados obtenidos. No obstante estos resultados son compatibles con los que podrían anticiparse tratándose de individuos que han padecido la enfermedad por un período mayor de 20 años, con evolución clínica progresiva e imposibilidad total para la marcha.

CONCLUSIONES

Las estructuras dianas del SNC con mayor afectación morfológica en las familias cubanas afectadas por FRDA son la médula espinal cervical, el cerebelo y la protuberancia, lo cual provee evidencia in vivo de que la enfermedad conduce a atrofia de dichas estructuras.

¹⁵ Koeppen, AH. The Purkinje cell and its afferents in human hereditary ataxia, p 513.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhidayasiri, R... [et al.]. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. **Arch Neurol**. (USA) 62:1865-1869, 2005.
2. Cruz Mariño, Tania... [et al.]. Uncommon features in Cuban families affected with Friedreich ataxia. **Neuroscience Letters** (Irlanda) 472:85-89, 2010.
3. Della Nave, R... [et al.]. Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. **Neuroimage** (USA) 40:19-25, 2008.
4. De Michelle, G... [et al.]. Cerebral blood flow in spinocerebellar degenerations: a single photon emission tomography study in 28 patients. **J Neurol** (Alemania) 245:603-608, 1998.
5. Klockgether, T... [et al.]. Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. **Neurology** (USA) 46:118-121, 1996.
6. Koeppen, AH. The Purkinje cell and its afferents in human hereditary ataxia. **J Neuropathol Exp Neurol** (USA) 50:505-514, 1991.
7. Mascalchi, M... [et al.]. Proton MR Spectroscopy of the Cerebellum and Pons in Patients with Degenerative Ataxia. **Radiology** (USA) 223:371-378, 2002.
8. Pandolfo, M. Friedreich ataxia: the clinical picture. **J Neurol** (Alemania) 256:3-8, 2009.
9. Schmitz-Hubsch, T... [et al.]. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. **Neurology** (USA) 66:1717-1720, 2006.
10. Schöls, L... [et al.]. Friedreich's ataxia Revision of the phenotype according to molecular genetics. **Brain** (Inglaterra) 120:2131-2140, 1997.
11. Trouillas, P... [et al.]. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. **J. Neurol. Sci.** (Holanda) 145:205-211, 1997.
12. Velázquez Pérez, Luis... [et al.]. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguín. **Neuroscience Letters** (Irlanda) 454:157-160, 2009.
13. Villanueva-Haba, VE... [et al.]. Estudio de neuroimagen con análisis morfométrico de las ataxias hereditarias e idiopáticas. **Rev Neurol** (España) 16:105-111, 2001.
14. Wollmann, T... [et al.]. Ataxia de friedreich: análisis de parámetros de resonancia magnética y correlatos con el enlentecimiento cognitivo y motor. **Rev Neurol** (España) 38:217-222, 2004.
15. Wüllner, U... [et al.]. Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. **Neurology** (USA) 43:318-325, 1993.

DATOS DE LOS AUTORES

1. **Dra. Tania Cruz Mariño:** Especialista de 1er grado en genética Clínica, Profesor Asistente, Investigador Agregado, ha participado en 6 proyectos de investigación, ha realizado 9 publicaciones, ha recibido 17 cursos de postgrado e impartido 10, ha participado en más de 40 eventos científicos, ha tutorado 10 tesis de maestría en Asesoramiento genético y ha asesorado 2 tesis de terminación de residencia. Ha recibido el sello Forjadores del Futuro y la medalla Abel Santamaría.

2. **Dr. José Alberto Álvarez Cuesta:** Especialista de II Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar. Es el profesor principal de la asignatura. Presidente del Tribunal Estatal de la especialidad en la provincia Cumplió misión internacionalista en Nicaragua. Ha recibido e impartido múltiples cursos de pre y postgrado, ha presentado trabajos científicos en Jornadas Científicas locales, nacionales e internacionales, recibió premio relevante de la ANIR. Ha realizado cinco publicaciones en revistas nacionales. Es miembro del Consejo Científico Asesor, participando además como tribunal de todas las jornadas científicas realizadas. Ha asesorado múltiples tesis de Grado y trabajos de investigación. Participo en el proyecto internacional "CRASH TRIAL" para proveer evidencia confiable en el uso de los corticosteroides en el traumatismo de cráneo. Dirige al Dpto. de Imagenología del Hospital Lucia Iñiguez Landin.

3. **Dr. Raúl Aguilera Rodríguez:** Especialista en Medicina Interna, Master en Urgencias Médicas de la Comunidad, Profesor Instructor, ha recibido 5 cursos de postgrado, ha participado en 2 congresos nacionales y 2 internacionales, obtuvo el Premio Anual de Salud a Nivel Provincial con la investigación "Epidemiología Molecular de las Ataxias Hereditarias en Cuba", ha realizado 4 publicaciones en revistas internacionales, ha participado en 5 proyectos de investigación, ha ofrecido 5 conferencias en eventos internacionales y pertenece a la Sociedad Cubana de Medicina Interna y a la Sociedad Cubana de Medicina General Integral.

4. **Dr. Luis Velázquez Pérez.** Profesor Titular. Investigador Titular. Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de 2do grado en neurofisiología clínica. Trabajos científicos presentados en eventos Provinciales, Nacionales e internacionales: 70 Premios, distinciones y condecoraciones: 39. Asesoría a trabajos de terminación de residencias: 11. Cursos de Postgrados: 29. Publicaciones: 21.

Los autores 1 y 2 contribuyeron de igual manera a los resultados del trabajo.

Fecha de Recepción: 8 de Noviembre de 2010

Fecha de Aprobación: 30 de Noviembre 2010

Fecha de Publicación: 31 de Marzo 2011