

## NOVEDADES

# Trasplante de Médula Suprarrenal al Encéfalo para el Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

## Presentación de un caso

E. BUSTAMANTE, M.D., A. MATUK, M.D., MSCC., E. OSORIO, M.D.

**Palabras Claves.** Enfermedad de Parkinson, Trasplante de médula suprarrenal, Núcleo caudado, Factor trófico de regeneración.

*Se presenta el caso de un paciente con Enfermedad de Parkinson a quien se le practicó trasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado, con evidente mejoría postoperatoria de los síntomas de la enfermedad. Se comentan los antecedentes experimentales de esta nueva cirugía y se mencionan los resultados de los primeros casos humanos realizados en Suecia y México.*

### HISTORIA

La Enfermedad de Parkinson es una entidad cuya etiología se desconoce aún. Para su tratamiento se han utilizado diversas intervenciones quirúrgicas, desde la piramidotomía hasta la talamotomía mediante cirugía estereotáxica; todas ellas con resultados aleatorios y con un alto porcentaje de complicaciones.

Durante los últimos veinte años se introdujeron diversos medicamentos, entre ellos la Levo-Dopa, con los cuales se consiguió un mejor control de la enfermedad. Sin embargo, muchos pacientes con el paso de los años se hacen refractarios al tratamiento médico, y otros no toleran la medicación.

Buscando nuevas posibilidades terapéuticas para esta enfermedad, en la década pasada, un grupo de investigadores suecos inició una serie de estudios experimentales de trasplante de tejido heterólogo de embriones de ratón a animales adultos de la misma especie. Las primeras experiencias se hicieron en ratas con lesiones previamente colocadas en la sustancia nigra, sitio en el cual se implantaron trozos del mismo tejido, tomados de embriones de 17 días (1). Previamente se había demostrado que el tejido cerebral inmaduro no sólo sobrevive al trasplante sino que es funcionalmente activo prolongadamente y aun puede desarrollar fibras nerviosas que se conectan con las del huésped.

Posteriormente se utilizó el injerto autólogo de trozos de médula suprarrenal en el cerebro de ratas igualmente lesionadas en la sustancia nigra, por la posibilidad de que la médula suprarrenal injertada produzca y libere Dopamina al sistema nervioso central y, por otra parte, modifique su fenotipo hacia uno neuronal pues, en cultivo de tejidos, se ha visto cómo el fenotipo se modifica, las células se alargan y aparecen fibrillas con el aspecto de fibras nerviosas (2, 3).

La dopamina es un intermediario metabólico en la producción de adrenalina y noradrenalina y aunque representa sólo 6% de la cantidad total de catecolaminas en la médula suprarrenal, esta concentración es mucho más alta que la que se encuentra en el tejido cerebral.

Los animales preparados con la lesión de la sustancia nigra, para estudiar el efecto de los trasplantes, presentan una rotación sobre sí mismos, contralateral a la lesión, cuando se les inyecta apomorfina, lo que se supone indica una denervación dopaminérgica del sistema estriado. Cuando se trasplanta sustancia nigra fetal o médula suprarrenal a los animales así preparados, se observa una franca modificación del fenómeno rotacional que llega hasta la casi normalización de la actividad motora de los animales en estudio (4).

Ante estas demostraciones experimentales y en vista de que muchos pacientes a pesar de la droga continúan deteriorándose, investigadores suecos realizaron el primer trasplante autólogo de médula suprarrenal en humanos, en dos pacientes con Enfermedad de Parkinson refractarios al tratamiento con L-Dopa y Bromocriptina, cuya edad no sobrepasaba los 60 años, no tenían demencia y presentaban rigidez y aquinesia como síntomas predominantes. El injerto de médula suprarrenal se colocó en su totalidad dentro del striatum, obteniéndose modestos resultados (5).

De nuevo, experimentos en animales demostraron que la viabilidad de los injertos de médula suprarrenal colocados, tanto en forma de células disociadas como en bloque, dentro del striatum era limitada (6-8). En otros estudios se observó que la viabilidad de injerto era mayor si se colocaba dentro del ventrículo (9), considerándose que el líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) provee al injerto de sustancias nutritivas mientras se desarrolla la neovascularización necesaria que lo integra definitivamente al tejido receptor. Además, a través del L.C.R. se transportarían las sustancias neuroactivas, producidas por el injerto, a los sitios deficitarios de las mismas. De otra parte, la colocación del trasplante en una cavidad dentro del tejido nervioso, probablemente permite el establecimiento de sinapsis funcionales con otras estructuras nerviosas anatómica y funcionalmente relacionadas.

Con estas bases, en 1986 un grupo de médicos mexicanos intervinieron dos pacientes utilizando la nueva técnica de colocar el injerto parcialmente dentro del núcleo caudado dejando una porción en contacto con el L.C.R., obteniendo resultados verdaderamente alentadores (10).

*Doctores: Ernesto Bustamante Z., Prof. Asoc. y Jefe de la Unidad de Neurocirugía; Assaad Matuk, Prof. Titul. y Jefe del Dpto. de Cirugía, Presidente de la Soc. Colombiana de Cirugía; Enrique Osorio F., Instructor de Neurocirugía, Univer. Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.*

**METODOS**

Teniendo en cuenta la información previa de los investigadores suecos, y dados los buenos resultados de los dos primeros casos mexicanos, resolvimos efectuar este procedimiento en el Hospital San Ignacio de Bogotá, en un paciente del ISS, previa presentación ante las Directivas de la Clínica San Pedro Claver y los Departamentos de Neurología y Neurocirugía, de los antecedentes de este novedoso tratamiento para una enfermedad hasta ahora incurable.

Se trata de un hombre de 44 años de edad cuya enfermedad tiene cinco años de evolución, la cual se inició con temblor fino de reposo en M.I.D., que se aumentó progresivamente y se extendió al M.S.D., incapacitándolo para la locomoción y la alimentación. Recibió tratamiento con Antihistamínicos, Biperideno, Bromocriptina y L-Dopa-Carbidopa. La mejor respuesta la obtuvo con esta última medicación que controló parcialmente los síntomas, los cuales a pesar del tratamiento continuaron su progresión. Por tal motivo en octubre de 1984, le practicaron Talamotomía izquierda, la que hubo que repetirse un mes después por persistencia de los síntomas. Después de esta última intervención desapareció el temblor pero dejó como secuela hemiparesia derecha. Al quinto día postoperatorio se inició temblor en M.I.I., que progresivamente comprometió el miembro superior homolateral.

Encontrándose incapacitado para caminar sin ayuda y alimentarse por sus propios medios, fue hospitalizado en el Servicio de Neurocirugía del Hospital San Ignacio. Los hallazgos clínicos fundamentales al ingreso fueron: inexpressividad facial, hemiparesia derecha 3<sup>+</sup> /5 con espasticidad, temblor fino en reposo del hemicuerpo izquierdo de predominio superior, rigidez del mismo con signo de la "rueda dentada", pérdida de los reflejos posturales, hipoestesia derecha; marcha con ayuda, a pequeños pasos y con rigidez. No se encontró demencia.

Una semana antes de la intervención se suspendió la medicación antiparkinsoniana que venía recibiendo, haciéndose más prominentes los síntomas. Bajo estas circunstancias se efectuó grabación de video.

El 19 de agosto de 1987 se llevó a cirugía habiéndose practicado simultáneamente extracción transabdominal de la glándula suprarrenal izquierda (Fig. 1) y craneotomía frontal derecha, abordando el cuerno frontal del ventrículo lateral a través de corticotomía de la segunda circunvolución frontal (Fig. 2). A continuación se practicó una pequeña incisión sobre la cabeza del núcleo caudado dejando un pequeño lecho. De la glándula suprarrenal extraída (Fig. 3), se tomó una porción de aproximadamente 1 gr. de la médula y se colocó parcialmente dentro del orificio del núcleo caudado fijándolo a sus paredes con pequeños ganchos de plata, quedando de esta manera una porción del injerto en contacto con el L.C.R. de la cavidad ventricular. El cierre se realizó en forma corriente. No se presentaron complicaciones durante el procedimiento. En el postoperatorio inmediato los síntomas neurológicos permanecieron sin variación. Al tercer día postoperatorio se detectó reacción meningea que cedió rápidamente.

A partir de la sexta semana se observó notoria mejoría de la sintomatología a pesar de recibir la misma dosis de L-Dopa-Carbidopa que venía recibiendo desde el preoperatorio. En la actualidad se redujo la dosis a dos terceras partes y el

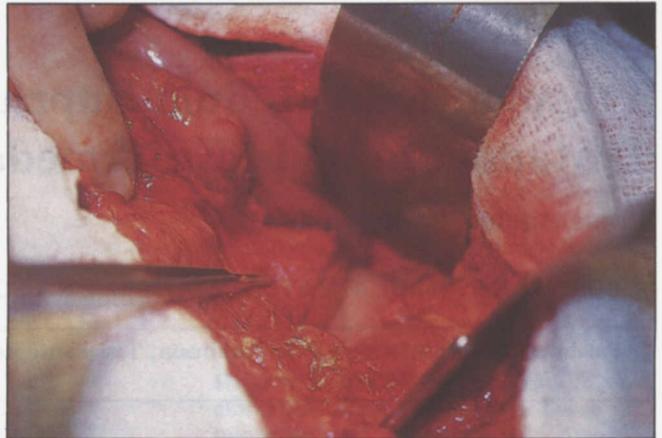


Fig. 1. Extracción transabdominal de la glándula suprarrenal izquierda.

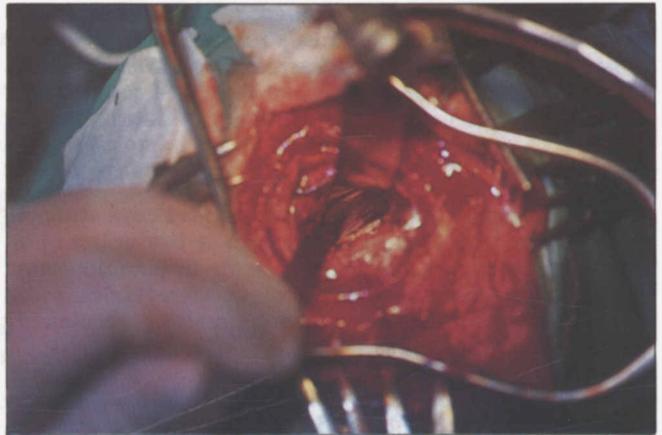


Fig. 2. Se observa el lecho practicado sobre la cabeza del núcleo caudado.

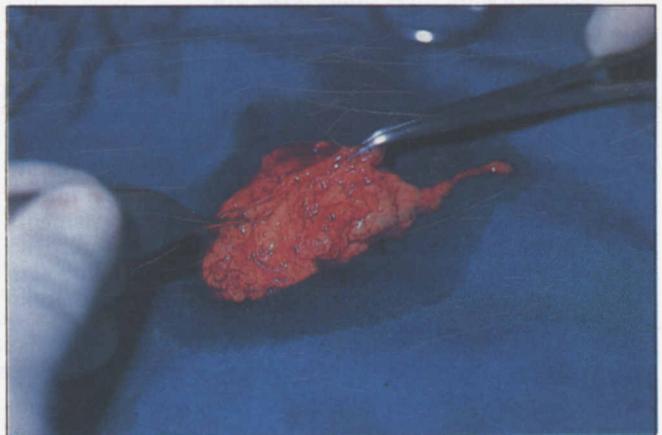


Fig. 3. Glándula suprarrenal ya extraída, en el momento de iniciar su disección.

paciente se encuentra sin temblor; la rigidez y la aquinesia cedieron notoriamente. La facies es expresiva y puede deambular e ingerir alimentos por sus propios medios.

**DISCUSION**

El resultado muy favorable del trasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado en nuestro paciente, apenas dos

meses después de la cirugía, parece confirmar los resultados del grupo mexicano.

Después de los dos primeros casos publicados por Madrazo y Cols. (10) en abril del presente año, se han venido realizando intervenciones similares en varios países, entre ellos Estados Unidos (12), Suecia (13) y China (según información personal). Mediante comunicación privada hasta septiembre de 1987, en México se habían realizado 25 de estas intervenciones con evidente, aunque variable mejoría en todos los casos (10A). Las complicaciones observadas en estos casos han sido mínimas. De los once pacientes informados, dos han fallecido, uno de infarto cardíaco en el quinto mes postoperatorio y otro de un accidente cerebrovascular. En los dos casos la autopsia demostró la integración y la viabilidad de las células injertadas (11).

En el editorial del número del New England Journal of Medicine en que fue publicado el trabajo de Madrazo y Cols., se recomienda "que un estudio clínico apropiado, multicéntrico, sea iniciado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) para determinar con certeza si la promesa ofrecida por este estudio es real" (14).

El mecanismo por el cual el trasplante de médula suprarrenal mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson no está completamente conocido. Se ha sugerido que el trasplante, además de la producción de dopamina en la cavidad ventricular, produce un factor trófico que promueve la regeneración y crecimiento de axones dopaminérgicos que reinervan amplias áreas del neostriatum. Esta supuesta sustancia trófica se difunde a través del L.C.R., lo cual explica el efecto bilateral del trasplante.

Los trabajos clínicos suecos y mexicanos son el comienzo de la aplicación en el hombre de un gran número de traba-

jos experimentales que indican la posibilidad de "reparación" de muchas lesiones en el sistema nervioso central. La Esclerosis Múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, etc., son enfermedades teóricamente susceptibles de mejorar con trasplantes al SNC. El método más promisorio es la inyección de suspensiones de células cerebrales fetales que producen determinados neurotransmisores o facilitan la regeneración de determinados tejidos por acción del factor trófico mencionado.

Experimentalmente también se ha logrado ya la desaparición de una serie de afecciones endocrinas por trasplantes de tejidos a las paredes del tercer ventrículo.

Se abre así un camino hasta ahora insospechado que puede llevar a una mejoría de un sinnúmero de pacientes con distintas enfermedades hasta ahora incurables. Consideramos que estamos en la obligación, no sólo de repetir procedimientos ya aplicados en otros países, sino también de iniciar en nuestro medio, con amplias bases experimentales existentes, la aplicación de algunos de estos procedimientos al tratamiento de otras enfermedades.

#### ABSTRACT

*One case of Parkinson's Disease with transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus is presented. Significant postoperative improvement of the disease was obtained.*

*A review of the present knowledge and the experimental basis of this operation is included.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bjorklund A, Dunnett SB, Stenevi U, et al.: Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing. *Brain Res.* 199: 307-333, 1980.
2. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi U, et al.: Behavioural recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. I. Unilateral lesions. *Brain Res.* 215:147-161, 1981.
3. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi U, et al.: Grafts of embryonic substantia nigra reinnervating the ventrolateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Res.* 229: 217, 1981.
4. Freed WJ, Morihisa JM, Spaor E, et al.: Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion induced rotational behaviour. *Nature*, 192: 351-352, 1981.
5. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutsson E, Martenson A, Sedvall G, Seiger A, Olson L: Transplantation of Adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J. Neurosurg.*, 62: 169-173, 1985.
6. Morishisa JM, Nakamura RK, Freed WJ, Mishkin M, Wyatt RJ: Adrenal medulla grafts survive and exhibit catecholamine specific fluorescence in the primate brain. *Exp. Neurol.*, 84: 643-653, 1984.
7. Patel-Vaidya V., Wells M.R., Freud W. J., : Survival of dissociated adrenal chromaffin cells of rat and monkey transplanted into rat brain. *Cell Tissue Res.* 240: 281-285, 1985.
8. Freed WJ, Cannon-Spoor H, Krauthamer E: Intrastratial adrenal medulla grafts in rates. Long-term survival and behavioral effects. *J. Neurosurg.*, 65: 664-670, 1986.
9. Nishino H, Ono T, Takahashi J, Kimura M, Shiosaka S, Tohyoma M: Transplants in the peri and intraventricular region grow better than those in the central parenchyma of the caudate. *Neurosci Lett*, 64: 184-190, 1986.
10. Madrazo I, Drucker-Colin R, Díaz V, Martínez-Mata J, Torres C, Becerril JJ: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New England J. Med.* 316: 831-834, 1987.
- 10A. Madrazo, I.: Comunicación personal. Spbre. 1987.
11. Drucker Colin R, Madrazo I, y Col: Adrenal Medullary Tissue Transplants in the caudate nucleus of Parkinson patients. Comunicación personal (en prensa), 1987.
12. Science and Citizaen: Therapy by transplant. *Scientific American*, 256, 6:26-27, 1987.
13. Olson L, Backlund ED, Gerharch FG, et al; Nigral and adrenal grafts in Parkinson. Recent Basic and Clinical Studies. *Advances in Neurology*; 45: 85-94, 1986.
14. Moore RY: Parkinson's Disease a New Therapy. *New England J. Med.*, 316: 872-873, 1987.