

NEURO – PET

Dr. Carlos Rugilo y Dr. Gustavo Schuster (*)

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha surgido y se está difundiendo rápidamente una nueva técnica no invasiva: la tomografía por emisión de positrones (PET), capaz de medir la actividad metabólica, bioquímica y funcional de los tejidos vivos. Se basa en la detección electrónica de isótopos emisores de positrones de vida media corta unidos a diferentes ligandos. El más usado en la práctica clínica y único accesible en la actualidad en nuestro medio es el análogo de la glucosa: fluorodeoxiglucosa (18-FDG). Esta sustancia utiliza los mismos transportadores de membrana que la glucosa y es metabolizada por la enzima hexocinasa. Se ha demostrado que el aumento de la actividad neuronal excitatoria glutamatérgica condiciona un aumento en la utilización de glucosa a través de la unidad metabólica neurono-glial. El uso actual de la PET se concentra, básicamente, en tres especialidades: oncología, cardiología y neurología. Si bien las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) detectadas por esta técnica anteceden a las anomalías estructurales, en la práctica se utiliza en forma complementaria con las imágenes de tomografía computada (TC) y/o resonancia magnética (RM) para obtener una mejor correlación anatómica.

METODOLOGÍA

Los equipos de PET cuentan con múltiples pequeños detectores dispuestos en anillo que permiten una mejor resolución espacial que la tomografía por emisión única de fotones (SPECT). Para el estudio el paciente debe tener un ayuno de 4 horas (se puede tener consideración especial en pacientes diabéticos). Se administra una dosis de 18-FDG basada en el peso corporal (la dosis usual es de 10 mCi) por vía endovenosa después de que el paciente se relaja por al menos 5 minutos en una sala tranquila. Permanece allí, con los ojos abiertos y descansando por un lapso no menor a 40 minutos cuando se procede a la obtención de las imágenes durante un lapso de 15-40 minutos dependiendo de los equipos. La dosis de radiación administrada es mínima y no implica ningún riesgo.

DESARROLLO

En esta revisión repasaremos las principales indicaciones neurológicas reconocidas hasta el momento:

Epilepsia: En el período interictal, el foco epileptogénico revela una disminución en el metabolismo de la glucosa. En la evaluación preoperatoria de los pacientes con epilepsia refractaria demostró ser más sensible que las imágenes de RM y el SPECT ictal. En general las alteraciones de la PET superan en volumen a las alteraciones estructurales posiblemente por fenómenos de desaferentación y/o desinhibición de las neuronas vecinas en zonas de propagación epiléptica. Por tal motivo, el análisis cualitativo de las imágenes metabólicas tendría más valor como "lateralizador" que como "localizador" y siempre debe ser interpretado en conjunto con los datos clínicos, estudios electrofisiológicos y las imágenes de RM.

Stroke: Las aplicaciones de la PET en el stroke agudo están limitadas por factores logísticos (básicamente de

disponibilidad y tiempo) en una situación que requiere decisiones urgentes.

Sin embargo el estudio del metabolismo de la glucosa en los pacientes con infarto cerebral es extremadamente sensible en la valoración de la diasquisis (efecto del infarto en zonas alejadas anatómicamente y relacionadas funcionalmente), en el control de las terapias de rehabilitación por el reconocimiento de cambios metabólicos tardíos secundarios a reorganización funcional cortical y en la detección de actividad inflamatoria en las placas ateroscleróticas de las arterias carótidas y vertebrales que se asocian con mayor riesgo de complicaciones.

Demencias: La PET está recomendada como complemento de las imágenes convencionales en el diagnóstico diferencial de los pacientes con deterioro cognitivo de difícil caracterización.

La enfermedad de Alzheimer (EA) revela un patrón típico con hipometabolismo cortical en las zonas tétoro-parietales, cíngulo posterior y regiones tétoro-mesiales con respeto relativo de las áreas pericentrales, occipitales, núcleos basales y cerebelo.

Se observa un patrón similar en pacientes con deterioro cognitivo mínimo y en sujetos asintomáticos con riesgo genético de padecer EA.

También se observan patrones sugestivos en otras demencias.

Así, en la degeneración fronto-temporal se visualiza una alteración simétrica o asimétrica en la corteza fronto-temporal y el cíngulo anterior. En la demencia por cuerpos de Lewy el patrón se asemeja al de la enfermedad de Alzheimer pero se ha observado mayor compromiso de la corteza occipital mesial posiblemente relacionado con las alucinaciones visuales típicas de esta entidad. Finalmente, en las demencias vasculares, se pueden observar múltiples focos de hipometabolismo diseminados por zonas corticales y subcorticales, aunque existen muchos casos con imágenes superpuestas con EA.

Movimientos anormales: Los radiotrazadores más útiles en este grupo no están disponibles aún en nuestro medio. Se dividen en dos tipos: los que permiten investigar la síntesis de dopamina en la sustancia nigra ej.: 18 Fluorodopa (FDOPA) o marcador estriatal presináptico, y los que marcan a los receptores D2 en el estriado ej.: 11 C-raclopride o marcadores estriatales postsinápticos.

Los estudios con FDOPA han demostrado alta sensibilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) caracterizada por pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra y visualizada en PET como una disminución generalmente asimétrica de la captación de la FDOPA en el estriado (especialmente la parte posterior de los putámenes). También ayudan en el diagnóstico diferencial de EP con el temblor esencial y la atrofia multisistémica tipo P (degeneración estriato-nígrica).

En esta última entidad, en la cual se afectan predominantemente el estriados, son útiles los radiotrazadores postsinápticos que marcan la densidad de receptores D2 visualizándose en las imágenes una disminución de la captación estriatal bilateral y generalmente simétrica.

Cabe agregar que estos receptores están aumentados en la EPI virgen de tratamiento y disminuídos en EPI crónicamente tratada y con fluctuaciones motoras.

Otra potencial utilidad podría ser la evaluación de la respuesta funcional cerebral frente a la implementación de las nuevas estrategias terapéuticas en EPI como la implantación de neuro-estimuladores o el injerto de células madre.

También existen aplicaciones de la PET en el estudio de otras alteraciones del movimiento, esta vez con la actualmente accesible FDG:

Distonías: Se visualiza una disminución de la captación en el estriado y las proyecciones a la corteza frontal.

Enfermedad de Huntington: Se observa hipocaptación en los núcleos caudados, incluso en estadíos preclínicos de pacientes con riesgo genético.

Degeneración córtico-basal: Disminución en la captación de la corteza fronto-témporo-parietal y el estriado en el hemisferio contralateral a los síntomas.

Parálisis supranuclear progresiva: Hipocaptación en la corteza frontal, el estriado, el meséncéfalo y los talamos ópticos.

Tumores: En las neoplasias encefálicas los estudios de PET con FDG pueden colaborar en la orientación diagnóstica entre lesiones tumorales proliferativas con alta actividad metabólica y procesos no tumorales con baja actividad metabólica, en la gradación de neoplasias primarias como los astrocitomas (en general a mayor actividad metabólica corresponde mayor grado histológico) y en la detección de focos de malignización en una lesión con heterogeneidad histológica permitiendo orientar a las biopsias esterotáxicas.

También se demostró su utilidad en la diferenciación entre cambios post-quirúrgicos y radionecrosis (actividad metabólica disminuída) de recurrencia tumoral (actividad metabólica normal o aumentada) tomando como parámetro a la sustancia gris normal.

Como existen falsos positivos: ciertas lesiones inflamatorias (abscesos) y hemáticas con alto contenido de macrófagos y algunos tumores benignos con alta tasa metabólica (ej.: los astrocitomas pilocíticos), es imprescindible interpretar esta información en conjunto con los datos clínicos y el co-registro de las imágenes de RM.

LIMITACIONES

Actualmente, las principales limitaciones de la PET están relacionadas con la disponibilidad restringida de los equipos y las dificultades para conseguir los radioisótopos que tienen vida media corta y son producidos en ciclotrones generalmente alejados de los centros de diagnóstico. Ambas circunstancias colaboran en el incremento del costo de los estudios.

No existen problemas con la radiación recibida que es similar a la de una tomografía computada (TC) convencional.

Obviamente, no está recomendada en mujeres embarazadas o lactando.

Técnicamente, existe una tasa relativamente significativa de falsos positivos que reducen su especificidad, especialmente si son valoradas por personal no entrenado.

FUTURO

Recientemente se han desarrollado una serie de radiotrazadores que permiten detectar a las placas de amiloide y a los ovillos neurofibrilares, dos de los hallazgos histopatológicos característicos de la EA. Entre ellas se destaca el "Compuesto B de Pittsburgh"(11CPIB) que permite marcar a la proteína beta-amiloide (Abeta). Estudios de PET-PIB revelan la presencia de Abeta varios años antes del desarrollo de los primeros síntomas, sin embargo su distribución difiere de la del PET-FDG visualizándose mayor depósito en las región frontal, precúneo, cíngulo posterior y núcleos caudados.

Con respecto a las neoplasias también se han desarrollado una serie de nuevos radiotrazadores análogos de los aminoácidos que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y permiten visualizar la distribución de la síntesis proteica cerebral. El más estudiado en patología tumoral es la 11 C metionina (MET) que tiene mayor especificidad que la FDG en el diagnóstico diferencial entre lesiones de bajo y alto grado y entre radionecrosis y recurrencia tumoral. Estudios preliminares también sugieren mayor sensibilidad en la detección de los márgenes de los procesos

infiltrativos.

CONCLUSIÓN

Neuro-PET es otra nueva y excitante técnica que se suma al creciente menú de herramientas diagnósticas para las enfermedades del SNC. Si bien ya se tiene un rol definido en el diagnóstico temprano y diferencial de algunos trastornos muy frecuentes como las demencias y la epilepsia, queda un largo camino por recorrer en su aplicación para el resto de los desórdenes neurológicos.

Indudablemente, con la llegada de los nuevos radiotrazadores, se iniciará una era apasionante en la cual podremos acceder a la fisiopatología de muchas enfermedades neurológicas hasta un nivel jamás imaginado hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tai YF, Piccini P.
Applications of positron emission tomography (PET) in neurology.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75:669-76.
2. Hwang SI, Kim JH, Park SW, Han MH, Yu IK, Lee SH, et al.
Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy.
AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22:937-46.
3. Snead OC 3rd, Chen LS, Mitchell WG, Kongelbeck SR, Raffel C, Gilles FH, et al.
Usefulness of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric epilepsy surgery.
Pediatr Neurol. 1996; 14:98-107.
4. Cummings TJ, Chugani DC, Chugani HT.
Positron emission tomography in pediatric epilepsy.
Neurosurg Clin N Am 1995; 6:465-72.
5. Swartz BE, Brown C, Mandelkern MA, Khonsari A, Patell A, Thomas K, et al.
The use of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG-PET) positron emission tomography in the routine diagnosis of epilepsy.
Mol Imaging Biol. 2002; 4:245-
6. Heinz R, Ferris N, Lee EK, Radtke R, Crain B, Hoffman JM, et al.
MR and positron emission tomography in the diagnosis of surgically correctable temporal lobe epilepsy.
AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15:1341-8.
7. De Reuck J, Leys D, De Keyser J.
Is positron emission tomography useful in stroke?
Acta Neurol Belg. 1997;97:168-71.
8. Warburton, Gillard JH.
Functional imaging of carotid atheromatous plaques.
J Neuroimaging 2006;16:293-301.
9. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al.
Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome.

- JAMA. 2001; 286:2120-7.
10. Mielke R, Heiss WD.
Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia.
J Neural Transm Suppl. 1998; 53:237-50.
 11. Imamura T, Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hirono N, et al.
Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography.
Neurosci Lett. 1997; 235:49-52.
 12. Zamrini E, De Santi S, Tolar M.
Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease.
Neurobiol Aging. 2004; 25:685-91.
 13. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al.
Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. N Engl J Med. 1996; 334:752-8.
 14. Heiss WD, Hilker R.
The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease.
Eur J Neurol. 2004; 11:5-12.
 15. Sawle GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham VJ, Brooks DJ.
Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F18 positron emission tomography data.
Arch Neurol. 1994; 51:237-43.
 16. Shinotoh H, Inoue O, Hirayama K, Aotsuka A, Asahina M, Suhara T, et al.
Dopamine D1 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993; 56:467-72.
 17. Lang AE, Lozano AM.
Parkinson's disease. First of two parts.
N Engl J Med. 1998; 339:1044-53.
 18. Snow BJ.
Positron emission tomography in Parkinson's disease.
Can J Neurol Sci. 1992; 19(1 Suppl): 138-41.
 19. Nakamura T, Dhawan V, Chaly T, Fukuda M, Ma Y, Breeze R, et al.
Blinded positron emission tomography study of dopamine cell implantation for Parkinson's disease.
Ann Neurol. 2001; 50:181-7.
 20. Karbe H, Holthoff VA, Rudolf J, Herholz K, Heiss WD.
Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia.
Neurology. 1992; 42:1540-4.
 21. Hayden MR, Hewitt J, Stoessl AJ, Clark C, Ammann W, Martin WR.
The combined use of positron emission tomography and DNA polymorphisms for preclinical detection of Huntington's disease.
Neurology. 1987; 37:1441-7.
 22. Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A.
PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis.

- Radiol Clin North Am. 2005;43:35-47.
23. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, et al.
Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas.
J Neurooncol. 2003;64:227-37.
24. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y.
Ringlike uptake of 18-FDG in brain abscess: a PET study.
J Comput Assist Tomogr 1990;14:486-7.
25. Levivier M, Goldman S, Pirotte B.
Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with 18-FDG.
J Neurosurg 1995;82:445-52.
26. Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP, et al.
Radiation Exposure of Patients Undergoing Whole-Body Dual-Modality 18F-FDG PET/CT Examinations.
J Nucl Med. 2005;46:608-13.
27. Sair HI, Doraiswamy PM, Petrella JR.
In vivo amyloid imaging in Alzheimer's disease.
Neuroradiology. 2004; 46:93-104.
28. Torii K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, Sunada I, Hara m, Shiomi S.
Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas.
Ann Nucl Med 2005; 19:677-83.
29. Kim S, Cheng JK, Im SH.
11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18F-FDG PET.
Eur J Nucl Med Mol Imag 2005;32:52-9.