

TOMOGRAFIA COMPUTADA DE EMISION FOTON UNICO (SPECT) ENCEFALICA, EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS DEMENCIAS

Dr. César Lovera Fernández. Dr. Ricardo Lillo Ganter.

Centro de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universidad de Chile.

ABSTRACT

The single Photon Emission Computed Tomography -SPECT- is a Nuclear Medicine procedure created from the original experiences with the Positron Emission Tomography -PET-. This technique is able to report about the brain metabolism using F18-Deoxyglucose. Based in previous information about the cerebral perfusion changes together with the metabolism, SPECT can report the cortical activity.

The radionuclide Tc99m labelling compounds like HMPAO or ECD are the radiopharmaceuticals used in brain Spect studies. In both cases the intensity of uptake is function of cerebral perfusion and they remain a period of time in the brain tissue in order to obtain the information for the images. Nowadays, other radiopharmaceuticals are tested in order to allow the measurements of neuroreceptors concentration.

For the analysis, transaxial, sagital and coronal tomographic slices are obtained through complex mathematical images processing as well as functional, quantitative and 3D representations.

The clinical use of brain perfusion studies are the differential diagnosis of dementias, evaluation of Pick Disease, Supranuclear Progressive Paralysis, AIDS, Huntington`s Disease, Epilepsy, Parkinson`s Disease, Depression, damage by Drugs. Another

area for application of this technique is the activation analysis studies in the cortex under specific stimulations.

Today, new flow and neuroreceptor tracers are in the development and in addition with relevant technological changes and more powerful processing tools like fusion of images, will open a window to the wide field of clinical research over the patients with neurological or behaviour diseases.

RESUMEN

Introducida hace ya dos décadas atrás, la Tomografía de Emisión de Fotón Unico SPECT, ha tenido su mayor auge en éste último decenio, empleándose con éxito en la evaluación del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC), ya sea en forma global como regional de sus diferentes territorios, permitiendo así una mejor comprensión, tanto de su fisiología como los cambios que allí ocurren en diferentes entidades clínicas.

Esta técnica se desarrolló a partir de la experiencia adquirida en el uso de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), que utiliza radiofármacos de vida media ultracorta como el Oxígeno 15, Carbono 11, Glucosa marcada con flúor 18 entre otros, con los cuales es posible el estudio del metabolismo cerebral. Dado su alto costo y complejidad, el PET está disponible en pocos centros a nivel mundial. Estos hechos, junto con una mayor disponibilidad de gammacámaras SPECT, condujeron a producción de trazadores de flujo cerebral que se pueden marcar con emisores de fotones simples, en la base que el FSC y el metabolismo se modifican paralelamente.

Mientras los métodos de diagnósticos por imágenes como la Tomografía Axial Computada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) nos entregan esencialmente información de carácter morfológico, el SPECT proporciona información principalmente funcional.

TRAZADORES

La base del Spect, es la detección de fotones en forma de radiación gamma, emitidos por un radioisótopo que va unido a una molécula que traza una vía fisiológica. El radionúclido más usado en nuestro medio es el Tecnecio 99m (Tc-99m), el cual es un emisor de rayos Gamma (Fotones de 140 Kev), que se puede unir a Hexametilparaamino oxima (HMPAO), o a un dímero de Etilcisteinato (ECD).

El HMPAO es una oxima de tipo lipofílico, que es capaz de atravesar la Barrera Hemato Encefálica (BHE), distribuyéndose a nivel central en forma proporcional al flujo sanguíneo cerebral. Es retenida allí, por medio de un cambio en su estructura química, que la transforma en una molécula de tipo hidrofílico, no difusible, proceso que se ha atribuido a la participación del glutathion intracelular. Su distribución global y regional a nivel central, se mantienen constantes en el tiempo, por un lapso aproximado de cuatro horas, luego de la inyección en el paciente.

Otro fármaco utilizado en nuestro medio es ECD, el cual como el HMPAO, es reconstituído con Tc-99m (Tc-99m ECD). Tiene una distribución en el encéfalo que es proporcional al FSC, aunque ésta se ha descrito algo menor a flujos altos de perfusión. Su retención, parece estar basada en una reacción enzimática selectiva, en la cual un grupo éster del compuesto se hidroliza a productos ácidos polares, que son atrapados a nivel del SNC⁽¹⁾.

En la actualidad existen otros trazadores, aún en etapa de investigación, como el Tc-MPP20, Tc-Bato, Tc-T691, entre otros y compuestos para trazar neuroreceptores del tipo Dopaminérgicos, Colinérgicos, Serotoninérgicos, Opiáceos y Benzodiazepínicos, los cuales sin duda abrirán una nueva ruta de investigación en Medicina Nuclear.

pínicos, los cuales sin duda abrirán una nueva ruta de investigación en Medicina Nuclear.

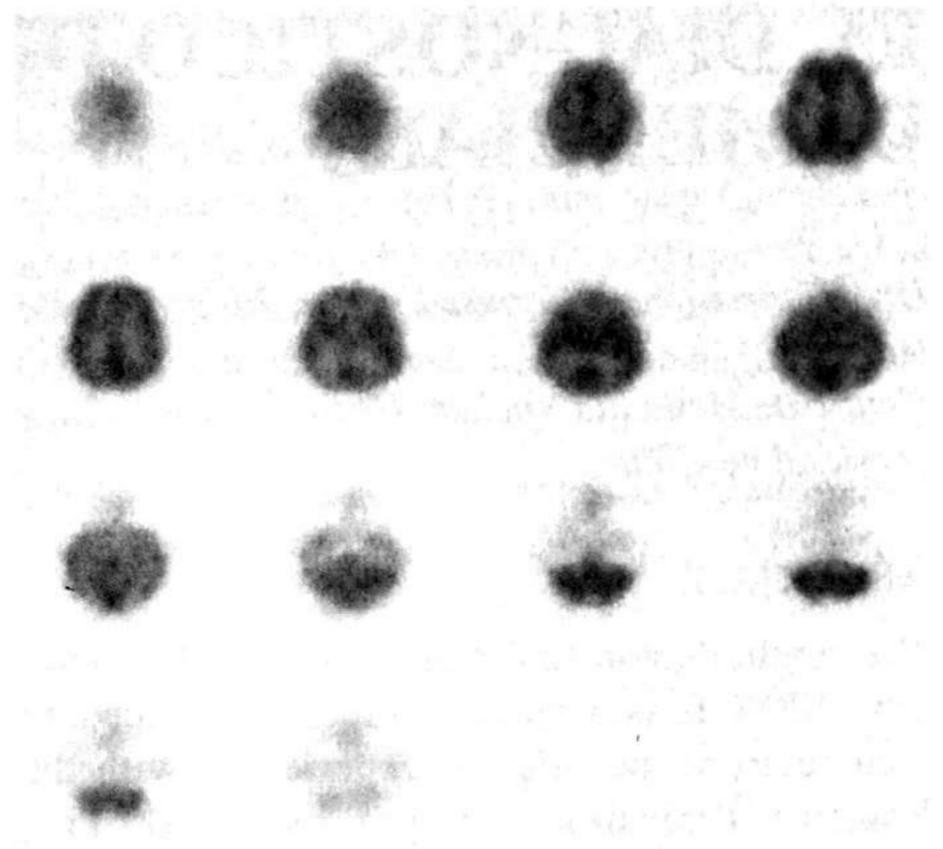


Imagen N°1. Spect cerebral en un sujeto normal, con Tc99m HMPAO. Corte Transaxial. Se demuestra la mayor actividad en el cerebelo, áreas correspondientes a núcleos de la base y la región cortical de carácter homogéneo. Menor actividad en región central que corresponde a sustancia blanca y área ventricular.

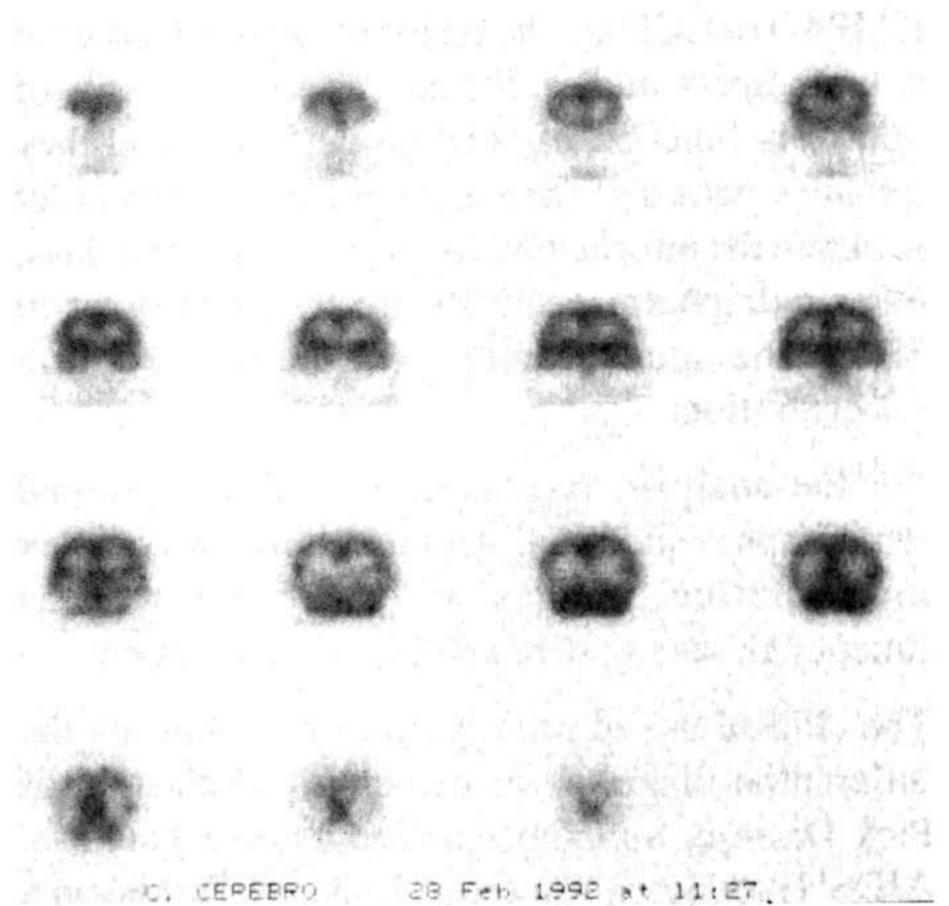


Imagen N°2. Corte coronal Tc-99m HMPAO. Normal.

ADQUISICIÓN Y ANALISIS DE IMAGENES

El SPECT nos permite analizar el FSC en cortes tomográficos transaxiales, sagitales y coronales. Los fotones emitidos por el radiotrazador, son detectados desde el exterior mediante una gammacámara, cuyo cabezal detector, gira alrededor del paciente, ya sea en forma elíptica o circular, obteniéndose así la información del flujo fotónico en los distintos ángulos de rotación en que se orienta el cabezal. Esta información es almacenada y luego procesada en un computador para obtener los cortes del cerebro en los tres ejes. Es posible además, obtener una imagen de perfusión tridimensional (3D), que combina las características espaciales de la topografía cortical con la perfusión, posibilitando un análisis de tipo visual como semicuantitativo del FSC. Esta cuantificación relativa es también posible en los cortes tomográficos, ya sea globalmente o mediante áreas de interés, normalizando la perfusión de los segmentos de interés a la actividad presente a nivel de cerebelo (índices de actividad relativa=área de interés encefálica/área en cerebelo).

La distribución del trazador de flujo a nivel cerebral, permite la diferenciación entre la sustancia blanca y la sustancia gris. Las áreas de mayor actividad (mayor flujo), las encontramos en cerebelo, ganglios basales incluyendo el tálamo, cabezas de los núcleos caudados y corteza occipital. La perfusión en general en la corteza es algo irregular, siguiendo su morfología y en relación a su espesor. De la corteza, la región occipital es la que muestra la mayor perfusión, especialmente si el radiofármaco utilizado es Tc99m-ECD. La evaluación semicuantitativa muestra, como se observó en un estudio realizado en nuestro centro con Tc99m-HMPAO, en pacientes normales, que las áreas correspondientes a la corteza cerebral poseen perfusión por encima del 60% del máximo observado en el cerebelo. Areas por sobre el 80% se observan en cabezas de los núcleos caudados, tálamo y corteza occipital. La zona correspondiente a la sustancia blanca muestra perfusión bajo el 60% del máximo.

UTILIDAD CLINICA DEL SPECT

Las alteraciones conductuales clásicamente no presentan un sustrato anatómico o morfológico definido por los métodos tradicionales como la TAC o la RNM. PET y SPECT han modificado el postulado anatomista, en que imagen es sinónimo de morfología, por el nuevo concepto de imagen funcional, la cual aporta valiosa información de las alteracio-

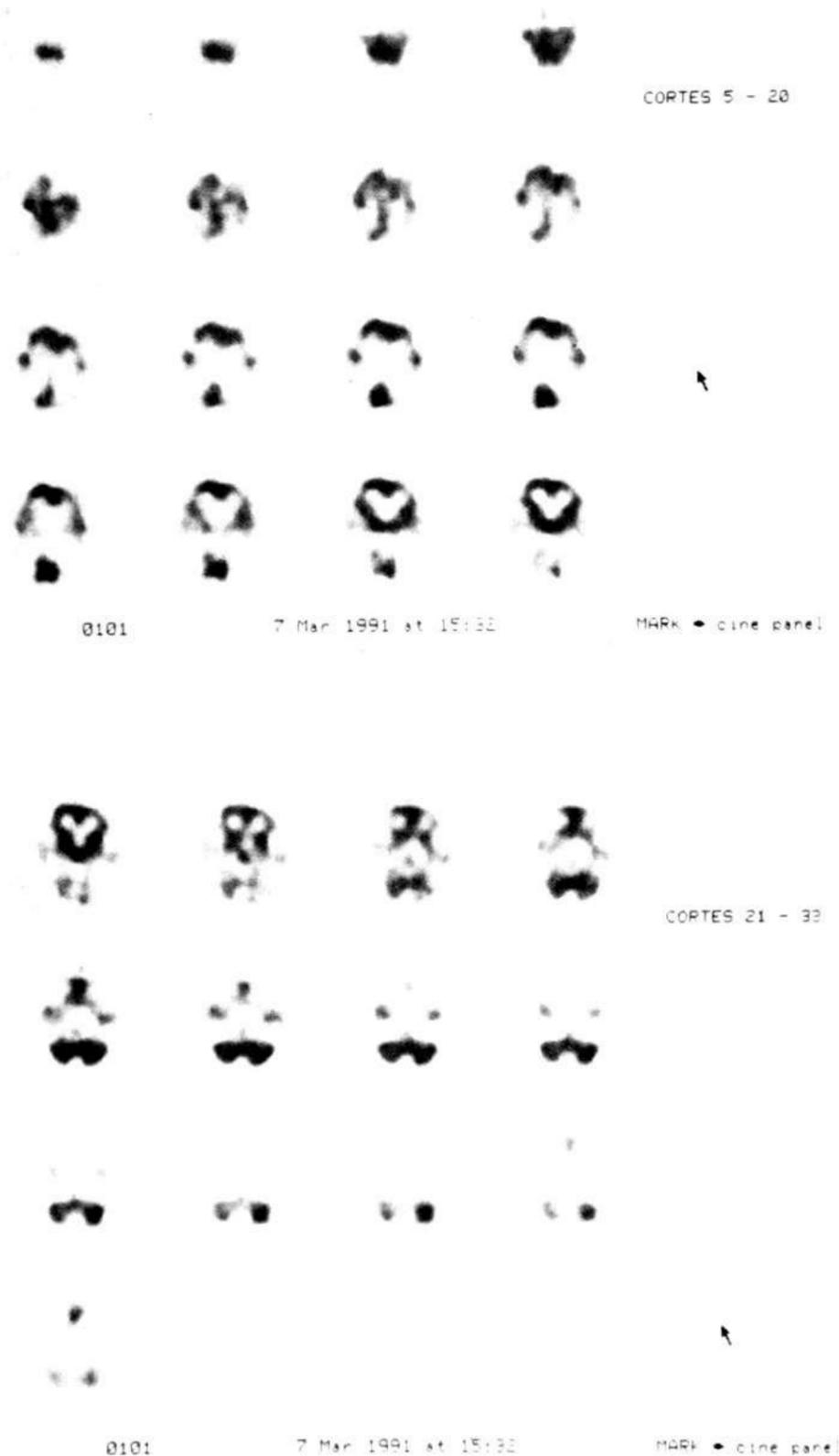


Imagen N° 3a y 3b. Spect cerebral con Tc-99m HMPAO, corte transaxial en un paciente con enfermedad de Alzheimer. Llama la atención la característica hipoperfusión en región temporo-parietal bilateral.

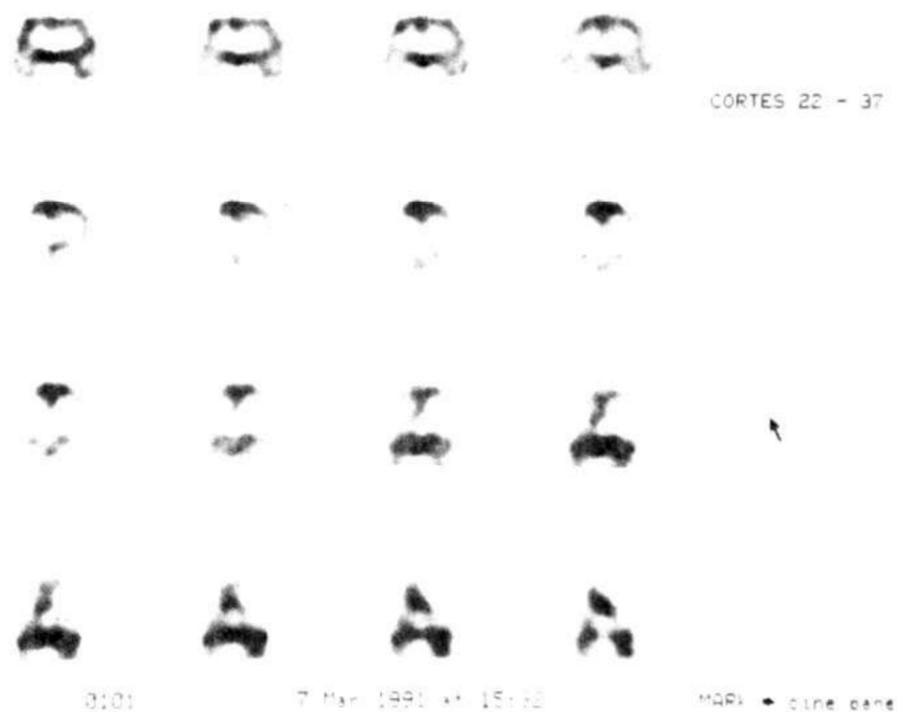


Imagen N°4. Corte coronal en el mismo paciente de la imagen N°3. Se puede visualizar la menor actividad en región temporo-parietal.

nes fisiológicas a nivel del SNC, tanto en el ámbito de la Neurología como de la Psiquiatría donde, muchas entidades clínicas, no encuentran un claro sustrato anatómico. De esta forma, se hace necesario un enfoque funcional en el campo del diagnóstico por imágenes, que naturalmente debe ser complementada en relación a otras modalidades diagnósticas, lo cual permitió la utilización de imágenes fusionadas morfo-funcionales.

El SPECT se ha utilizado con éxito en Neurología, en el diagnóstico diferencial de las demencias, que no siempre evidencian una alteración anatómica. El diagnóstico diferencial es esencial, dado que algunas son potencialmente tratables, otras pueden mejorar tras una conducta terapéutica adecuada y en aquellas sin tratamiento actual, es útil poder determinar su etiología con el fin de establecer un pronóstico.

La causa más frecuente de demencia en el adulto mayor es la Enfermedad de Alzheimer (EA), que representa entre un 50% a 75% de ellas, estimándose afecta al 3,5% de la población mayor de 65 años, siendo uno de los cuadros más estudiados mediante SPECT. Es diagnóstico diferencial de otros cuadros demenciales, especialmente en estadios

precoces, dadas sus manifestaciones clínicas heterogéneas, requiriendo de estudio clínico, de laboratorio y de imágenes.

En la EA se ha demostrado un patrón característico, aunque no único, de déficit de perfusión a nivel parieto-temporal, generalmente bilateral, y que en estados más avanzados se acompaña de hipoperfusión frontal. Las áreas visuales primarias, áreas corticales sensitivo-motoras, región subcortical y cerebelo permanecerán sin cambios, lo que es confirmado por medio del análisis semicuantitativo. La sensibilidad y especificidad descritas es de un 86% y 96% respectivamente, para diferenciar EA de controles normales (2). En estadios iniciales de EA, el SPECT también ha demostrado su utilidad para clasificar estos pacientes hasta en un 90% de los casos (3).

Otras demencias como la Demencia Multiinfarto, demuestra múltiples defectos focales de perfusión, de diferente tamaño, con distribución de carácter irregular y asimétrica en ambos hemisferios, que se correlacionan con los hallazgos de la TAC y RNM.

La Enfermedad de Pick y la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), llamadas también demencias de tipo frontal, son otras de las entidades que se pueden evaluar por medio del SPECT de perfusión encefálica. En la Enfermedad de Pick se visualiza déficit de flujo en los lóbulos frontales, de carácter difuso, especialmente severo en relación a otros cuadros con hipoperfusión frontal. En la PSP también este déficit es a nivel frontal, aunque está conservado el flujo del neocórtex, asociado a una disminución de perfusión en los ganglios basales y región parietal posterior (4).

Pacientes con SIDA, desarrollarán un cuadro de encefalopatía demencial progresiva entre un 11% a un 65% de los casos (5), que es de difícil diagnóstico, dada su presentación con síntomas sutiles, como cierto grado de apatía, dificultad de concentración, ideas paranoides, asociados a disfunción motriz. La evaluación neuropsicológica es sensible pero poco

específica y tanto la TAC, como la RNM mostrarán alteraciones no concluyentes como atrofia cortical difusa, cambios en la sustancia gris y dilatación ventricular, generalmente en una etapa avanzada de compromiso del SNC. Por medio del SPECT se han detectado defectos corticales de perfusión múltiples, aislados, aún en etapas precoces de evolución de la encefalopatía⁽⁶⁾. Algunos autores describen alteraciones de perfusión en pacientes HIV positivos y asintomáticos, a nivel de áreas prefrontales y premotoras. Imágenes Tomográficas de Emisión de Positrones han sido de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento en estos pacientes con AZT, observándose que los defectos corticales descritos involucionan luego de instaurada la terapia ⁽⁷⁾ y que podrían así mismo evaluarse mediante SPECT.

En enfermedades de los ganglios basales como la Enfermedad de Huntington (cuadro de carácter degenerativo autosómico dominante), que típicamente se presenta entre los 35 y 50 años de edad con corea, rigidez akinética, alteraciones del comportamiento y demencia progresiva, se encuentra una marcada hipoperfusión de los Núcleos Caudados en imágenes de SPECT, concordante con el antecedente de la atrofia descrita a este nivel. Esta hipoperfusión puede demostrarse antes que la presencia de atrofia por otras modalidades, realizándose con ello un acercamiento diagnóstico precoz. Además en estadios avanzados, puede observarse hipoperfusión cortical difusa inespecífica o en áreas de asociación⁽⁸⁾. La Enfermedad de Wilson con transmisión autosómica recesiva, que se caracteriza por cambios degenerativos a nivel de los núcleos basales que puede evolucionar con un cuadro demencial, la hipoperfusión encontrada mediante SPECT es especialmente a nivel del tálamo.

En pacientes con Enfermedad de Parkinson, en que existen cambios degenerativos en neuronas dopamínicas de la sustancia negra y en estructuras adyacentes, estudios iniciales muestran patrones, no bien definidos de hipoperfusión biparietal y frontal, con cambios a nivel de ganglios basales,

particularmente en cabezas de los núcleos caudados y tálamo, en evaluaciones realizadas tras la administración de levodopa. Debe con frecuencia realizarse el diagnóstico diferencial en el complejo Demencia-Enfermedad de Parkinson con la EA debido a que el patrón cintigráfico descrito es muy similar con hipoperfusión temporoparietal, aunque los antecedentes clínicos del paciente nos aportarán el diagnóstico definitivo en estos casos. Estudios de neuroreceptores en la Enfermedad de Parkinson nos podrán aportar mayor información de la fisiopatogenia de esta enfermedad.

En ancianos, la depresión puede plantear el diagnóstico diferencial con EA, especialmente en los estadios iniciales. El SPECT ha demostrado disminución difusa de flujo cortical, especialmente en la regiones frontal inferior y temporal ⁽⁹⁾ en los cuadros depresivos, a diferencia de la EA, debido a lo cual se ha constituido en una herramienta de gran utilidad en el estudio de estos pacientes.

CONCLUSION

Las imágenes de SPECT juegan un importante rol en el diagnóstico diferencial de las demencias, teniendo una sensibilidad y especificidad adecuadas, especialmente en el diagnóstico de EA, aportando al clínico valiosa información al momento de aportar una conducta frente al paciente.

Nuevos trazadores de flujo y del tipo neuroreceptores, cambios tecnológicos en la detección, además de la fusión de imágenes y los estudios de activación, permitirán abrir una nueva ventana para el campo de la investigación clínica en pacientes con alteraciones neurológicas y conductuales por medio de las imágenes de SPECT.

El futuro cercano es promisorio, aunque requerirá de grandes esfuerzos y más estudios de investigación es esta área para lograr que las imágenes funcionales se transformen en una herramienta eficaz de diagnóstico en una gama lo más amplia posible de patologías.

REFERENCIAS

1. Gopal B. Saha, William J. Macintyre and Raymundo T. Go. Radiopharmaceuticals for Brain Imaging. *Semin. in Nucl. Med.*, 1994;14:324- 49.
2. Dewa MJ, Gupta S. Toward a Definite Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Comp Psychiatry* 1992;33:282-90.
3. Prohounik I, Mayeux R et al. Cerebral Perfusion as a Diagnostic Marker of Early Alzheimer's Disease. *Neurology* 1988;38:931-37.
4. Johnson KA, Sperling RA et al. Cerebral Perfusion in Progressive Supranuclear Palsy. *J. Nucl. Med.* 1992;33:704-09.
5. Kramer EL, Sanger JJ. Brain Imaging in Acquired Immunodeficiency Syndrome Dementia Complex. *Semin. Nucl. Med.* 1990;20:353.
6. Pohl P, Vogl G, Fill H. et al Spect in AIDS Demential Complex. *J. Nucl. Med.* 1988;29:1382.
7. Grant I, Atkinson JH. et al. Human Immunodeficiency Virus Associated Neurobehavioural Disorders. *J. R. Coll Physicians Lond* 1988;22:149-57.
8. Nagel JS, Ichise M, Holman BL. The Scintigraphic evaluation of Huntington's Disease and Other Movements Disorders Using Spect Perfusion Brain Scan. *Semin. Nucl. Med.* 1991;21:11-23.
9. Devous MD. Comparison of SPECT Applications in Neurology and Psychiatry. *J. Clin. Psychiatry* 1992;33(suppl):13-19.