

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA - IGNACIO CHÁVEZ
GRUPO C.T. SCANNER

“TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: UTILIDAD DEL RADIOFARMACO ¹¹C-DTBZ EN LA DETECCIÓN TEMPRANA.”

TESIS PROFESIONAL
PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN:
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:
YEAN PAUL SILVA HIDALGO

Dr. Juan Verdejo París

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

Dr. Sergio Andrés Criales Vera

Profesor Titular del Curso

Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

C.T. Scanner - UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA – IGNACIO CHÁVEZ

DR. SERGIO ANDRÉS CRIALES VERA
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, 2017

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos por su incondicional apoyo en todo momento. A mi esposa que a lo largo de estos años a sido mi ejemplo a seguir por su gran convicción y responsabilidad.

CONTENIDO

	Página
Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Aspectos Generales	8
Enfermedad de Parkinson	11
Receptor VMAT2	13
¹¹ C- DTBZ como radiotrazador	14
Protocolo de estudio	16
Hallazgos por Imagen	17
Diagnóstico Diferencial	21
Recomendaciones	24
Conclusiones	25
Referencias	26

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa mas frecuente. El tratamiento oportuno en estadios tempranos de esta enfermedad, mejora mucho la calidad de vida y también el pronostico. La utilización del radiotrazador ^{11}C -DTBZ junto con la tomografía por emisión de positrones, es muy útil para un diagnostico temprano de la enfermedad, ya que posee una alta afinidad por receptores ubicados en las vesículas transportadoras de monoaminas (VMAT2), las cuales son directamente proporcionales con el grado de lesión neuronal.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuentado después de Alzheimer en la población de la tercera edad, caracterizado patológicamente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra principalmente. En los últimos años los estudios por imagen han tomado un papel más importante en el diagnóstico y el seguimiento.

El ^{11}C -dihidrotetra-benzazina (^{11}C -DTBZ) es un radiotrazador utilizado en la tomografía por emisión de positrones (PET), ya que posee una alta afinidad por VMAT2 (transportador de monoamina vesicular 2) en el sistema dopaminérgico. VMAT2 es una proteína presináptica específica implicada en el transporte de monoaminas desde el citosol hacia los nervios terminales, la cual se encuentra directamente proporcional a la integridad neuronal del sistema dopaminérgico. El 95% de estos transportadores se concentran en las regiones estriadas, una de las principales zonas de captación fisiológica ^{1,2}.

ANTECEDENTES

- La enfermedad de Parkinson fue descrita por James Parkinson en 1817 en su libro llamado "*An Essay on the Shaking Palsy*" (Ensayo sobre la parálisis que sacude)⁷.
- Fue hasta 60 años después de su muerte que Jean Martin Charcot fijó el nombre de enfermedad de Parkinson.
- Con la resonancia magnética se empezó a describir los cambios morfológicos en la enfermedad.
- El ¹¹C-DTBZ se descubrió en 1990, momento en el que se empezó en modelos animales. Posteriormente se empezó los estudios en humanos.
- Actualmente en nuestra institución, se realizan estudios PET/CT con ¹¹C-DTBZ para la confirmación de la enfermedad en pacientes con sospecha clínica y diagnóstico temprano.

ASPECTOS GENERALES

El sistema dopaminérgico tiene 4 vías principales en el sistema nervioso central:

- Las vías mesolímbica y mesocortical, que transporta dopamina desde el mesencéfalo (área tegmental ventral o VTA) hasta el sistema límbico y la corteza respectivamente. Estas dos vías están asociadas con la modulación de las respuestas conductuales a los estímulos.
- La vía tuberoinfundibular, transporta dopamina desde el hipotálamo a la glándula pituitaria, responsable de la regulación de la prolactina.
- La vía nigroestriatal se encarga de transportar dopamina desde la sustancia negra al núcleo estriado, siendo esta la vía responsable del control motor. Esta última vía es la que está principalmente involucrada en la patogenia de la enfermedad⁶.

En un paciente sano, la vía nigroestriatal tiene un nivel adecuado de axones y también un flujo normal de vesículas de transporte con dopamina en su

interior. Estas vesículas tienen múltiples proteínas en la membrana y una de ellas es la VMAT2.

En condiciones normales, las moléculas de dopamina se sintetizan a partir de los aminoácidos de tirosina, aminoácido no esencial producto del metabolismo de la fenilalanina. La tirosina a su vez por la interacción con diferentes proceso enzimáticos, se metaboliza en dopamina (Figura 1).

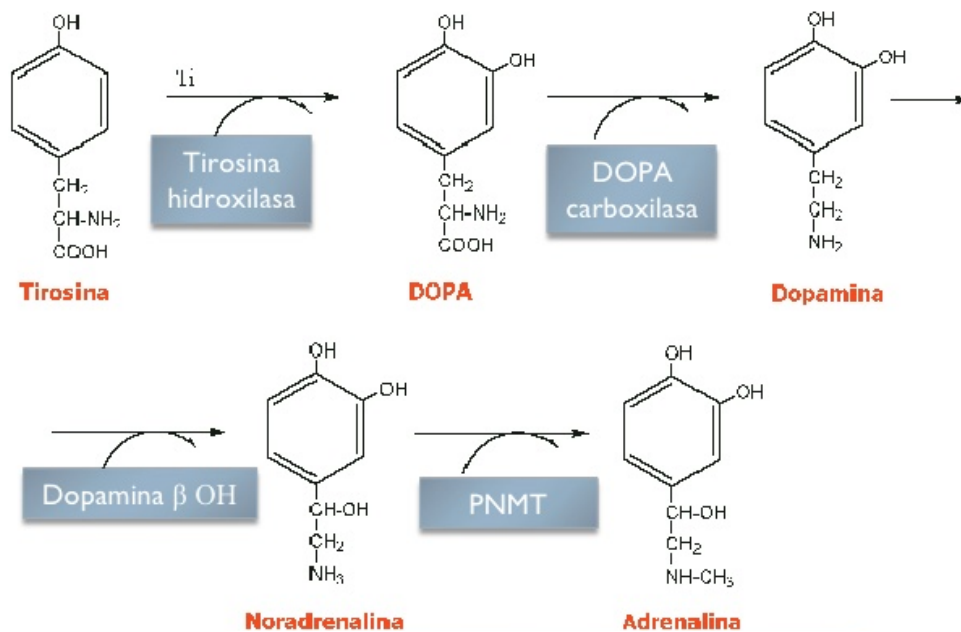


Figura 1. Metabolismo de la dopamina

Una vez sintetizada la dopamina, esta es transportada desde el citosol hacia la hendidura sináptica dentro de las vesículas transportadoras (Figura 2).

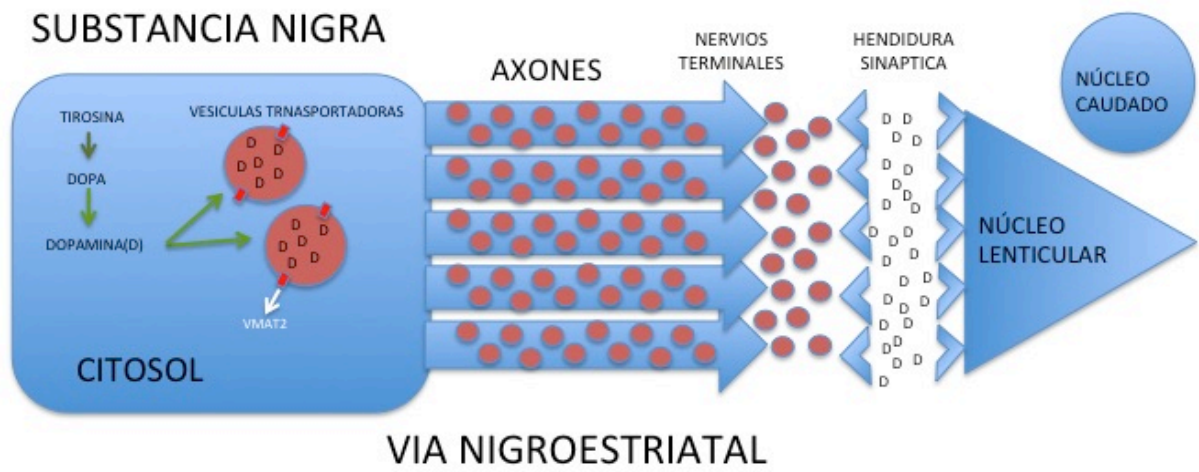


Figura 2. Esquema que demuestra el transporte de las moléculas de dopamina.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central, caracterizada principalmente por 4 signos motores:

- Temblor
- Bradicinesia
- Rigidez
- Inestabilidad postural

En las primeras etapas de la enfermedad, se puede presentar temblor fino de una mano, voz suave o empezar a arrastrar palabras. Ya en etapas tardías se observa un aumento en la intensidad de los signos descritos anteriormente con disminución significativa en la clase funcional⁶.

Desde el punto de vista molecular, en la enfermedad de Parkinson se observan acumulaciones anómalas de proteínas (cuerpos de Lewy) en el citosol de las neuronas de la sustancia negra, las cuales por mecanismos aún poco comprendidos, podrían estar en relación con la inducción de la apoptosis. Al existir un descenso en el número de células en la vía nigroestriatal, existe también, y de

manera proporcional, disminución en el número de vesículas transportadoras (Figura 3).

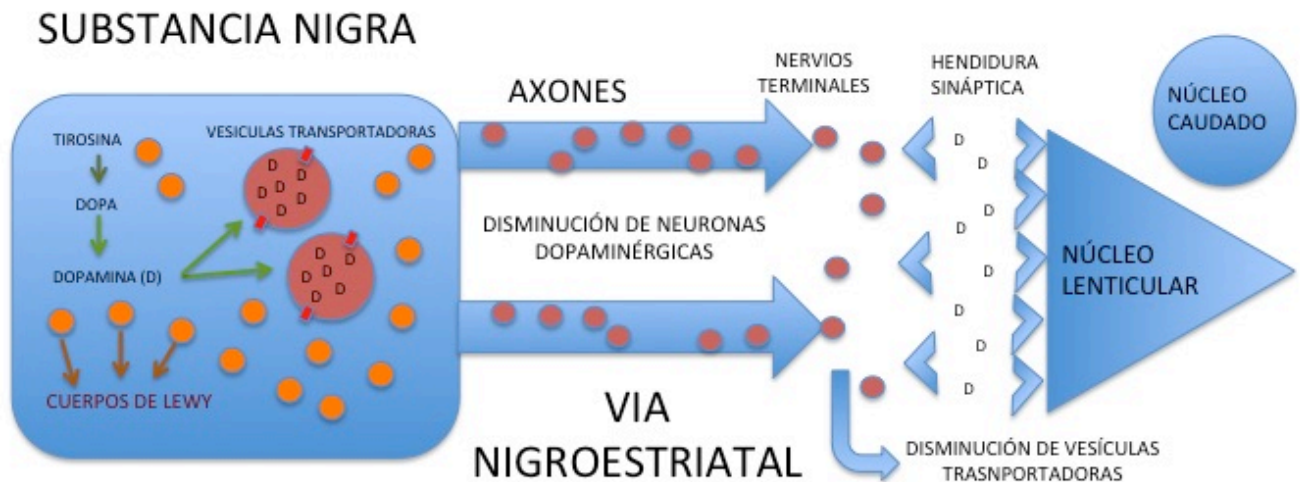


Figura 3. Esquema que ilustra la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson.

La pérdida irreversible de las neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal y por consiguiente de dopamina, es la principal causa por la que se manifiestan los síntomas. Existe una relación directamente proporcional entre la pérdida de neuronas y los síntomas; esto quiere decir mientras mayor sea la pérdida de neuronas, mayor será la intensidad de los síntomas.

No hay cura para esta enfermedad, por lo que el tratamiento de esta enfermedad es sólo sintomático. Comenzar el tratamiento en etapas tempranas es muy importante, ya que se logra un mejor control de los síntomas y mejora considerablemente la calidad de vida.

RECEPTOR VMAT 2

VMAT2 (transportador de vesículas de monoaminas tipo 2) es una proteína localizada en la membrana de las vesículas que transportan diferentes neurotransmisores, principalmente monoaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina, etc) y se localiza en más del 95% de las neuronas del cuerpo estriado^{1,7,8}.

La importancia del VMAT2 en el estudio de la enfermedad de Parkinson es su relación directamente proporcional con la pérdida de neuronas en el cuerpo estriado. Existen otras proteínas relacionadas con la vía nigroestriatal como la aromático-amino-ácido descarboxilasa (AADC) y el transportador de dopamina (DAT), sin embargo estos experimentan cambios significativos en las primeras etapas de la enfermedad. AADC presenta una retroalimentación positiva, por lo que sus niveles aumentan, mientras que DAT tiene una retroalimentación negativa con niveles casi indetectables. VMAT2 tiene una densidad lineal en relación con la degeneración neuronal, lo que hace que sea un receptor útil para ser evaluado en las primeras etapas de la enfermedad.^{1,7}

¹¹C-DTBZ COMO RADIOTRAZADOR

La dihidrotetra-benzina (DTBZ) es un compuesto orgánico análogo de la tetrabenazina con una fórmula química $C_{19}H_{29}NO_3$ (Figura 4). Al unirse con ^{11}C por medio de un ciclotrón, se convierte en el radiotrazador ^{11}C -DTBZ. Este radiotrazador cuenta con una vida media de 20 minutos y tiene una alta afinidad por el receptor VMAT2, ubicado en la membrana de las vesículas transportadoras de dopamina como se describió antes⁵.

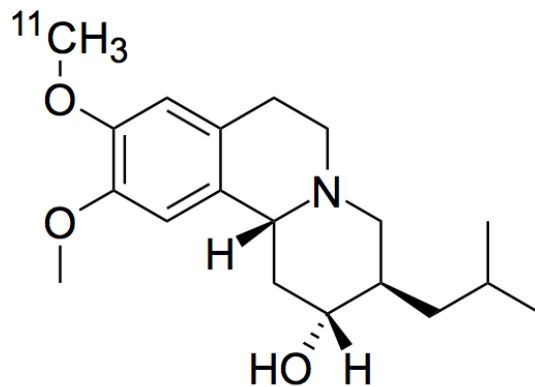


Figura 4. Estructura molecular del ^{11}C -DTBZ

La alta afinidad del ^{11}C -DTBZ por VMAT2, nos permiten identificar en los estudios de PET el grado de captación a nivel del núcleo lenticular y núcleo

caudado, sitios clave en la vía nigroestriatal y por consiguiente, importantes a evaluar en la enfermedad de Parkinson (Figura 5).

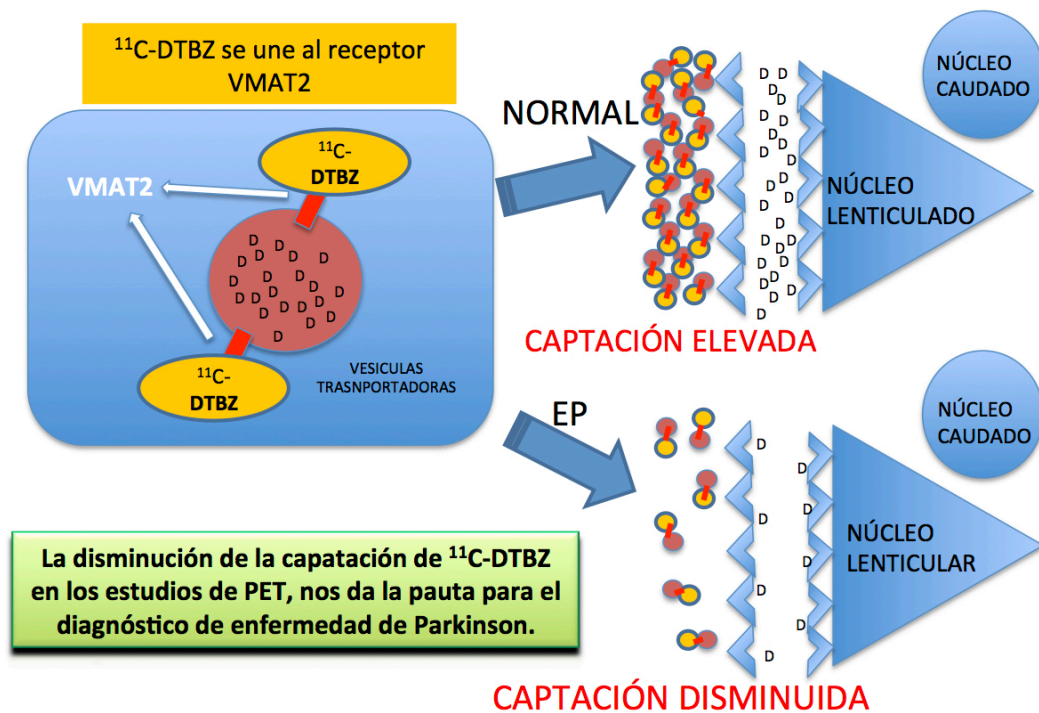


Figura 5. Farmacodinamia del ^{11}C -DTBZ y comportamiento en un paciente sano y en un paciente con enfermedad de Parkinson.

PROCOLO DE ESTUDIO

Una adecuada educación al paciente previo a su estudio es fundamental para obtener un estudio en optimas condiciones (Cuadro 1). De igual forma es muy importante contar con personal altamente capacitado para el manejo de material radioactivo y personal técnico calificado para la obtención de las imágenes de PET.

Cuadro 1.

Protocolo de estudio:

- 1. Ayuno de 4 a 6 horas.**
- 2. Acudir a su estudio con 30 minutos de anticipación a su cita.**
- 3. Informar al paciente acerca del procedimiento.**
- 4. Firma de consentimiento informado.**
- 5. Inyección intravenosa de 390 MBq (10 mCi) del radiofármaco.**
- 6. Reposo por 10 minutos.**
- 7. Adquisición de tomografía simple de cráneo.**
- 8. Adquisición de imágenes de PET y fusión con imágenes de TC.**
- 9. Hidratar al paciente para eliminación del radiofármaco**

HALLAZGOS POR IMAGEN

En una persona sin enfermedad de Parkinson, la captación a nivel de ambos núcleos lenticulares y caudados debe ser simétrica y con gran intensidad (Figura 6). Es normal observar captación del radiofármaco en la corteza y sustancia blanca, sin embargo la mayor concentración de receptores VMAT2 (95%) se encuentran en los núcleos de la base (lenticular y caudado).

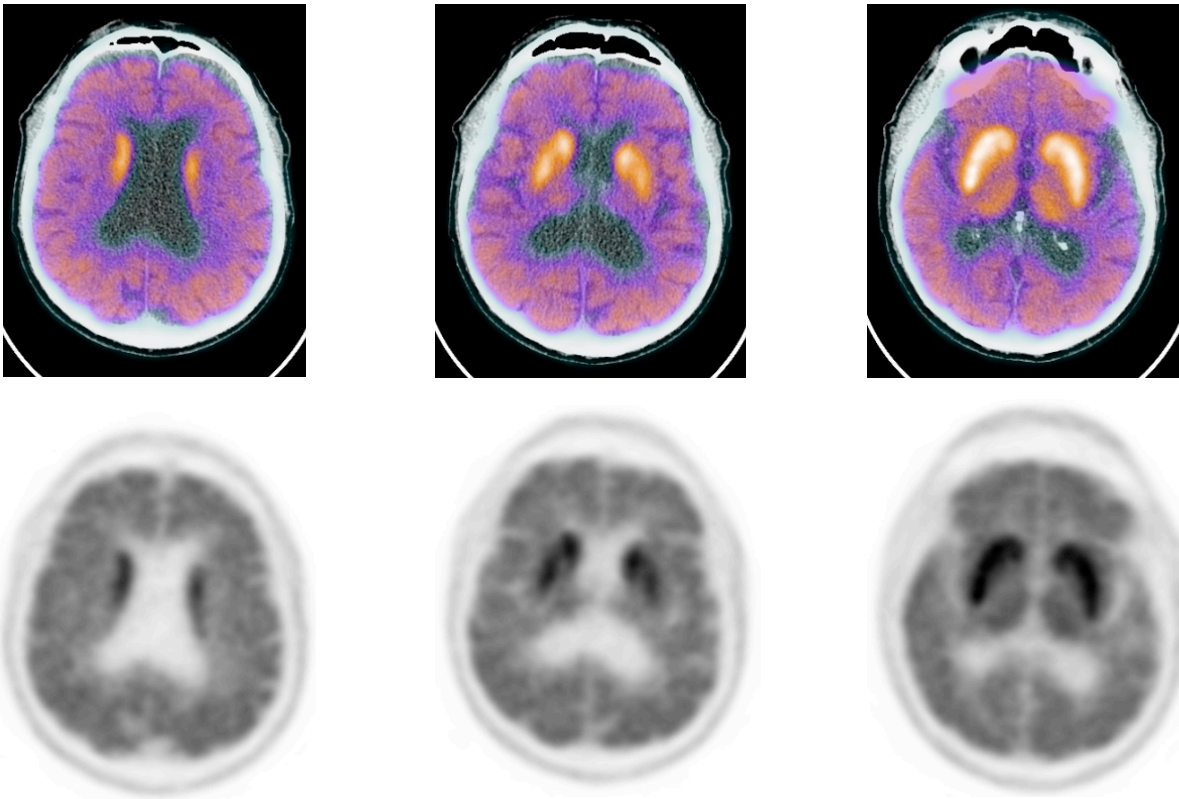


Figura 6. Estudio PET/CT en un paciente sin enfermedad de Parkinson. Nótese la hipercaptación simétrica y homogénea a nivel del núcleo lenticular y caudado

En los estadios tempranos de la enfermedad, ante una clínica muy inespecífica, el PET con ^{11}C -DTBZ puede mostrarnos tenues zonas de hipocaptación principalmente en el núcleo lenticular y de forma unilateral (Figura7).

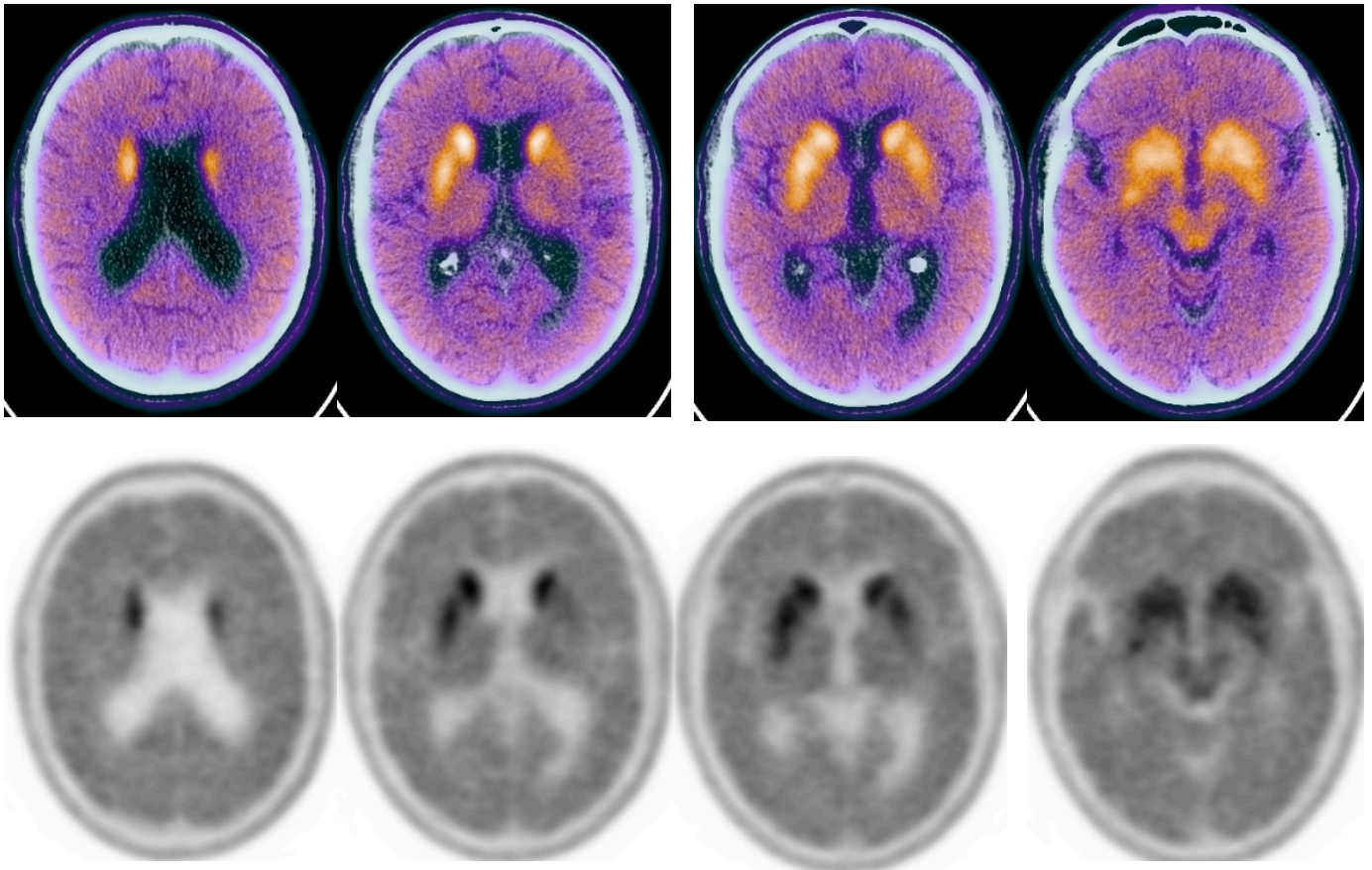


Figura 7. Paciente referido por el neurólogo a nuestro servicio por presentar únicamente temblor fino. Observamos como existe hipocaptación a nivel del núcleo lenticular izquierdo.

En los estadios clínicos más avanzados de la enfermedad, existe gran destrucción neuronal en los núcleos y a su vez, importante disminución de la captación del radiofármaco y de forma bilateral (Figura 8).

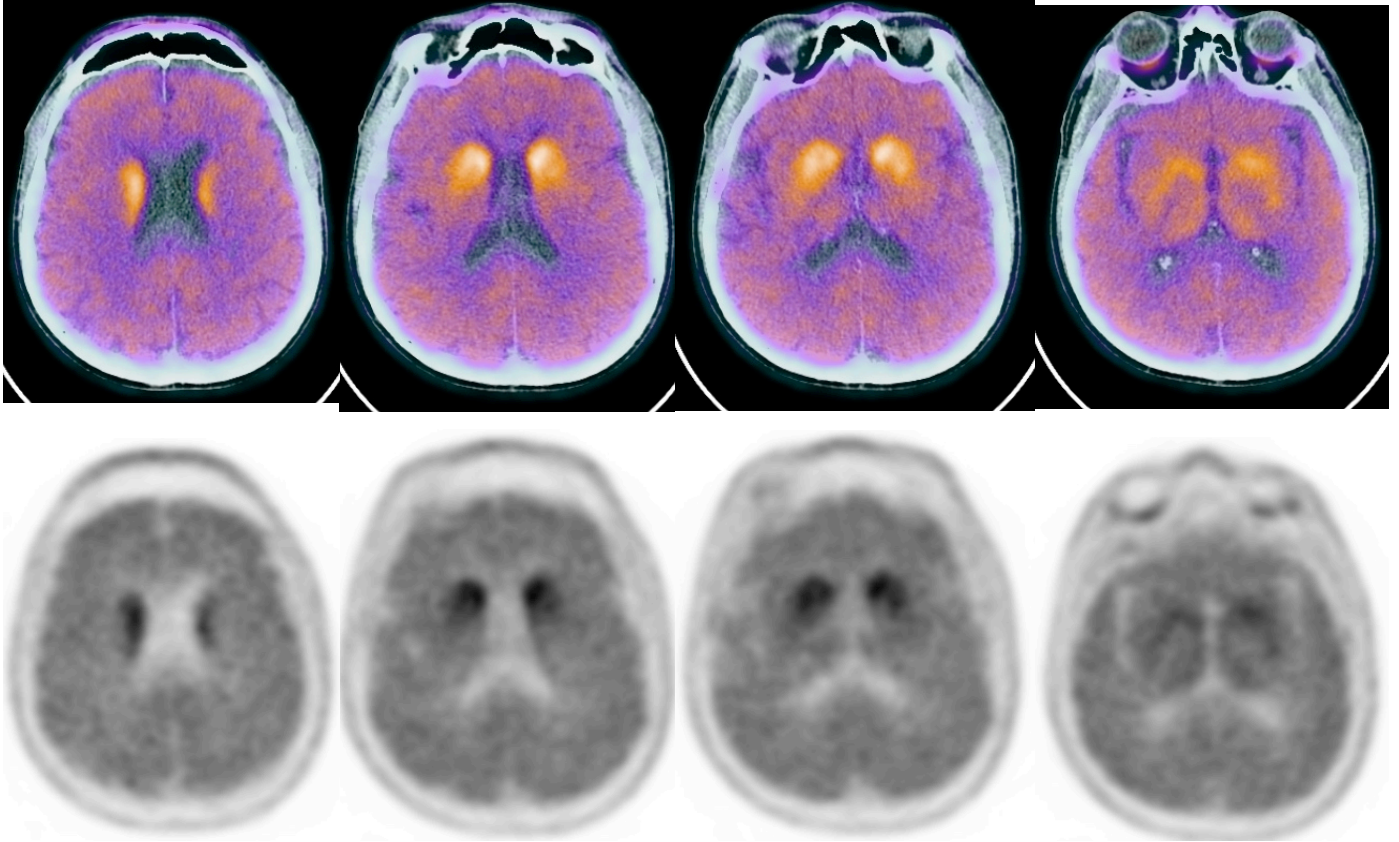


Figura 8. Paciente con movimientos anormales y bradipsiquia. Se observa importante disminución en la captación como consecuencia de enfermedad avanzada.

Actualmente existe un software específico que mide la relación de captación específica (SURs), para cuantificar la captación de ^{11}C -DTBZ. Ing - Tsung H. et al. observado en un metanálisis que los valores de SURs disminuyeron según la gravedad de la enfermedad (Cuadro 2)³.

NÚCLEO	LEVE	MODERADO	SEVERO
Caudado	21.5%	60.7%	63.9%
Putamen	58.2%	79.4%	83.2%
Substancia Nigra	21.1%	39.8%	44%

Cuadro 2. Valores de SURs en relación con el núcleo y el grado de severidad.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existe una larga lista de diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Parkinson, siendo los más importantes:

- Enfermedad de Alzheimer (EA)
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
- Demencia con cuerpos de Lewy (DLB)
- Degeneración corticobasal (CBD)
- Atrofia sistémica múltiple

A través de un adecuado examen neurológico podría descartar ciertas enfermedades, sin embargo cuando no es posible, puede ser útil realizar una PET/CT con FDG (Figuras 9 y 10)⁴.

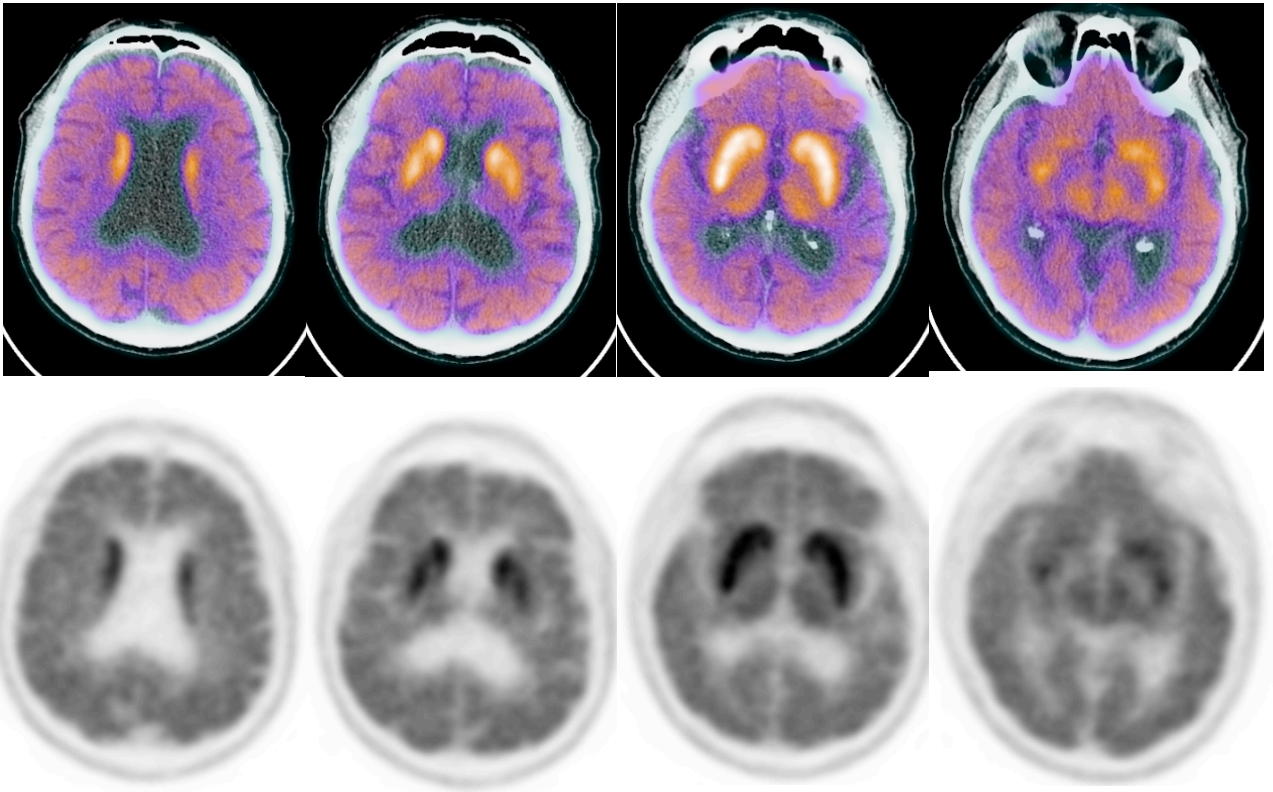


Figura 9. Paciente con pérdida de la memoria y temblor fino. La captación en los núcleos es normal.

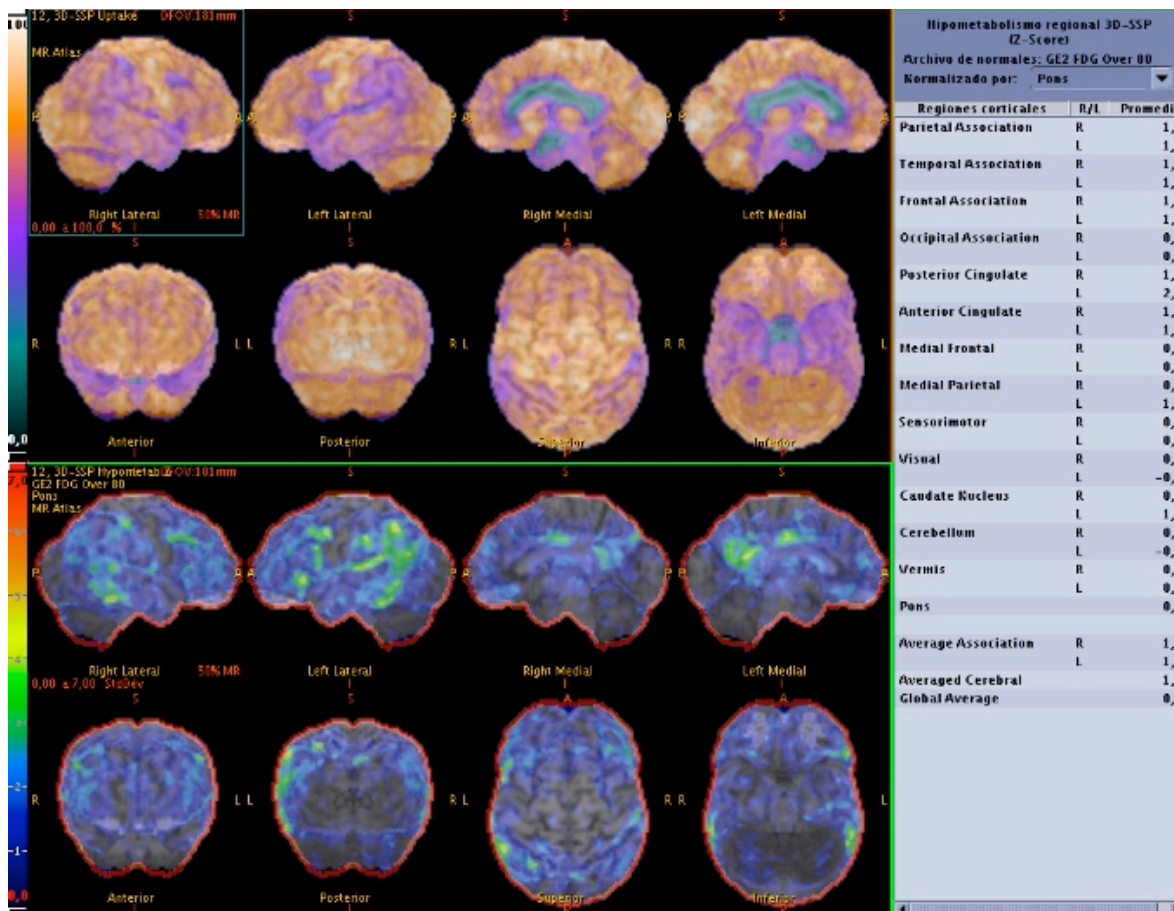


Figura 10. Mismo paciente de la imagen anterior, se realizó PET/CT con FDG. Se observa gran hipometabolismo en el cíngulo posterior izquierdo y lóbulo temporal izquierdo, compatible con enfermedad de Alzheimer.

RECOMENDACIÓN

- Teniendo en cuenta la gran utilidad de 11C-DTBZ en la enfermedad de Parkinson, se debe recomendar este estudio ante estudios de imagen (Resonancia magnética, PET/CT con FDG) inconclusos y sin que se haya descartado la enfermedad.

CONCLUSIONES

- El radiotrazador ^{11}C -DTBZ es una herramienta útil para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en etapas tempranas por su alta afinidad por VMAT2, que esta presente en un gran porcentaje en el cuerpo estriado y tiene una densidad lineal en relación con la integridad neuronal.
- Siempre es importante tener un buen examen neurológico para un buen diagnóstico diferencial.
- El PET / CT con FDG puede ser muy útil en casos complejos.

REFERENCIAS

1. Shao-Cheng Lin, et al. In Vivo Detection of Monoaminergic Degeneration in Early Parkinson Disease by 18 F-9-Fluoropropyl-(+)-Dihydrotrabenzazine PET. The journal of Nuclear Medicine 2014;55:73-79.
2. Chan G, Holden J. et al. Reproducibility Studies with 11C-DTBZ, a Monoamine Vesicular Transporter Inhibitor in Healthy Human Subjects The Journal of Nuclear Medicine 1999;40:283-289.
3. Ing-Tsung H. et al. Correlation of Parkinson Disease Severity and ¹⁸F-DTBZ Positron Emission Tomography. JAMA Neurology 2014;71(6):758-766.
4. Broski SM, Hunt CH. et al. Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes. RadioGraphics 2014; 34:1273–1292.
5. Leung K, Molecular Imaging & Contrast Agent Database, National Institute of Health.
6. Lopez del Val J. Parkinson y Discinesias. Panamericana Editorial. Spain, 2012.
7. Eidelberg D. Imaging in Parkinson´s Disease. Oxford University 2012.
8. Kelly M Lohr and Gary W Mille, VMAT2 and Parkinson's disease: harnessing the dopamine vesicle, Expert Rev. Neurother. 14(10), 1115–1117 (2014)

9. M. Collantes, I. Peñuelas. et al, Utilización de la ¹¹C-dihidrotetrabenazina para la evaluación de la inervación dopaminérgica en modelos animales de la enfermedad de Parkinson, *Rev Esp Med Nucl.* 2008;27(2):103-11
10. Robert A. Koeppe, Sid Gilman. et al, ¹¹C-DTBZ and ¹⁸F-FDG PET Measures in Differentiating Dementias, *J Nucl Med* 2005; 46:936-944.