



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 5

Biomarcadores en enfermedad de Alzheimer
y otras demencias

Lección 2 Neuroimagen

Dr. Pablo Martínez Lage

Área de Neurología. Fundación CITA-Alzhéimer Fundazioa. Donostia, Gipuzkoa

1. Introducción

En el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con sintomatología cognitiva, psicológica y/o conductual, la imagen cerebral tiene un papel indispensable en el proceso diagnóstico que dicta el método clínico. Según este, la constatación del hecho clínico del deterioro cognitivo y el cambio conductual conduce a la interpretación de los síntomas obtenidos en la anamnesis y los signos constatados en el examen neurológico en términos de diagnóstico sindrómico y topográfico. Así, la contextualización del fenotipo clínico en el correspondiente patrón patocrónico de forma de inicio y evolución es el paso previo a la formulación de la sospecha diagnóstica global de enfermedad neurodegenerativa y la búsqueda del diagnóstico patológico o etiológico de cada entidad nosológica y su correspondiente diagnóstico diferencial.

La imagen cerebral es entonces una herramienta de apoyo esencial clínico en la medida en que permitirá confirmar la existencia de patrones característicos de atrofia o hipometabolismo (diagnóstico topográfico) y descartar otras posibles lesiones o procesos que simulan lo neurodegenerativo (diagnóstico diferencial). En última instancia, en algunos casos, la imagen cerebral molecular ofrecerá la posibilidad de corroborar la presencia de la proteinopatía que caracteriza la patología que se sospecha (diagnóstico etiológico/patológico).

2. Enfermedades neurodegenerativas de la cognición y la conducta (ENdCC). Topografía y proteinopatías

Diferentes enfermedades de naturaleza neurodegenerativa provocan cuadros distintos de disfunción cognitiva progresiva, síntomas psicológicos dispares, cambios conductuales y trastornos motores diversos. En todas ellas y ya desde las fases más tempranas, se van formando depósitos anormales de agregados de proteínas plegadas de manera anormal en poblaciones de neuronas que residen en lugares específicos del cerebro. El funcionamiento de las sinapsis fracasa y la enfermedad se propaga a otras regiones, al tiempo que los déficits clínicos empeoran paulatinamente, se afectan otras funciones cognitivas inicialmente preservadas y se intensifican las manifestaciones conductuales y psicológicas o aparecen otras nuevas.

Hay 2 rasgos que de manera general caracterizan a las distintas entidades nosológicas que conforman el grupo de las ENdCC. Por un lado, el proceso patológico, que incluye la agregación anormal de proteínas concretas y afecta de forma particular a poblaciones neuronales determinadas (vulnerabilidad selectiva). Por otro, la propagación de los cambios patológicos celulares y moleculares por la topografía cerebral, que es propia de cada entidad, sigue un patrón globalmente estereotipado y habitualmente predecible en cada caso. Así, las grandes ENdCC se caracterizan no solo por el tipo de agregados proteicos que se depositan de forma patológica, sino también por la topografía característica que involucra poblaciones neuronales, sistemas de neurotransmisores y redes neurales específicas.

En este contexto, la aportación de las distintas técnicas de neuroimagen al diagnóstico de estas enfermedades tiene una doble vertiente. Por un lado, la imagen cerebral puede permitir la identificación de patrones topográficos de pérdida de volumen regional (atrofia), hipometabolismo (disfunción sináptica) o afectación de sistemas neuroquímicos (por ejemplo, dopaminérgicos) que son característicos de cada entidad. Así, la imagen cerebral juega un papel primordial para dar mayor base y reforzar el grado de certeza del diagnóstico de sospecha que

ha generado el fenotipado clínico obtenido en la anamnesis, el examen neurológico y la valoración cognitivo-conductual. Por otro, las técnicas modernas de imagen molecular pueden ofrecer en casos determinados la oportunidad de confirmar la presencia de la patología molecular o proteinopatía que se sospecha y aportar un alto grado de fiabilidad al diagnóstico.

2.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)

En la EA la neuropatología se caracteriza principalmente por la presencia de placas seniles (PS) y neuríticas extracelulares, ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales, dendritas distróficas y pérdida neuronal y sináptica. Las PS contienen depósitos anormales de amiloide- β ($A\beta$) y en su periferia se acumulan células microgliales y neuritas distróficas (placas neuríticas). Los ONF son formaciones anormales intracelulares en las que se acumulan de manera patológica microtúbulos que contienen proteína tau hiperfosforilada. Así, la EA se caracteriza por la presencia de patología amiloide ($A\beta$) y patología tau.

Topográficamente, la amiloidopatía aparece inicialmente (fase I) en áreas neocorticales con tasas altas de conectividad e intensa actividad metabólica que abarcan dorsal y posteriormente el *precuneus* y las cortezas paracentrales y, en sentido anterior y medial, las cortezas orbitofrontales. En estadios posteriores, conforme se intensifican los depósitos de $A\beta$ en estas áreas neocorticales, la patología amiloide se extiende a áreas del allocórtex que incluyen el hipocampo y las cortezas entorrinal y del cíngulo (fases II), para extenderse en estadios posteriores al diencefalo y el estriado (fase III), y después a núcleos del tronco cerebral (fase IV) y el cerebelo (fase V).

En la EA, la patología tau supone el depósito de isoformas de tau de 3 y 4 repeticiones que han sufrido cambios conformacionales y neuroquímicos fundamentalmente por hiperfosforilación de residuos aminoácidos concretos. Tales depósitos conforman los ONF intraneuronales y las neuritas distróficas que pueden observarse en el neuropilo y alrededor de las PS neuríticas. La patología tau se propaga siguiendo también un patrón característico. Los primeros depósitos aparecen en la región transentorrinal en las fases iniciales (estadio I de Braak) y se van extendiendo hacia la corteza entorrinal (Braak II) e hipocampo (Braak III). A partir de aquí la patología neurofibrilar se propaga por el neocórtex temporal hasta el giro temporal medio, la ínsula y el giro lingual (Braak IV) y posteriormente a áreas de asociación temporales, frontales, parietales y occipitales (Braak V) y áreas primarias (Braak VI).

2.2. Degeneración lobar frontotemporal (DLFT)

Bajo esta denominación de DLFT se engloba un complejo grupo de enfermedades neurodegenerativas de presentación esporádica o genética (con mutaciones en genes muy distintos) en las que subyacen proteinopatías diferentes y patrones diversos de topografía lesional que determinan síndromes clínicos heterogéneos en sus formas de presentación y evolución. Desde el punto de vista de la imagen cerebral, el rasgo común a todas estas enfermedades es la afectación focal en forma de atrofia o hipometabolismo de áreas o lóbulos cerebrales muy concretos con relativa preservación del resto de las áreas. Escapa a los objetivos de este capítulo exponer de forma detallada los rasgos genéticos y moleculares de cada entidad de DLFT, pero sí interesa describir los distintos síndromes clínicos en la medida en que se acompañan de correlatos concretos de neuroimagen.

2.2.1. Degeneración lobar frontotemporal-variante de conducta (DLFT-vc)

Se caracteriza por la pérdida progresiva de la capacidad de desarrollar una conducta adecuada familiar, laboral y social por afectación de las redes neurales de saliencia y control ejecutivo que dependen de estructuras corticales y subcorticales de los lóbulos frontales y temporales. Se afecta la capacidad de mantener la conciencia de uno mismo. La conducta pasa a guiarse por instintos, cada vez más básicos. Deja de intervenir el procesamiento de la inteligencia emocional tanto propia como de la percepción de las emociones de los demás (empatía). Se pierde la capacidad de control de los impulsos y aparece desinhibición, impulsividad, dependencia de los estímulos del entorno y conductas inadecuadas tanto personales (falta de autocuidado, despreocupación por la salud, glotonería), como sociales (falta de decoro y empatía) o sexuales (desinhibición). En algunos casos, el cuadro está dominado por la apatía o la inercia. La anosognosia total es característica. Desde el inicio pueden verse afectadas las funciones ejecutivas relacionadas con la atención, la elaboración de hipótesis, el pensamiento abstracto, la iniciación y la secuenciación de la conducta, la inhibición de impulsos y distractores, la anticipación y la solución de dificultades, o el aprendizaje de los propios errores.

2.2.2. Degeneración lobar frontotemporal-variante de afasia progresiva primaria no fluente (DLFT-apnf)

Es un trastorno progresivo del lenguaje fundamentalmente en su vertiente expresiva. Se caracteriza por la presencia de un discurso laborioso, falto de fluencia y con abundantes pausas por pérdida de acceso a las palabras, que además está típicamente cargado de abundantes errores gramaticales. Es frecuente la apraxia del discurso y la aparición de errores fonéticos por distorsión, deleción, sustitución, inserción o transposición de fonemas que responden a una alteración motora del habla o a un déficit en la selección de fonemas. La comprensión de palabras aisladas está habitualmente preservada, pero suele haber trastorno de la comprensión de frases sintácticamente complejas. En esta variante se afectan las redes neurales que se sustentan en estructuras posteroinferiores del lóbulo frontal, habitualmente izquierdo, relacionadas con la vertiente expresiva del lenguaje.

2.2.3. Degeneración lobar frontotemporal-variante semántica (DLFT-vs) (3)

Se trata también de un trastorno progresivo del lenguaje (afasia progresiva) que se caracteriza por la presencia de un discurso más bien hiperfluente, pero llamativamente falto de contenido y en el que lo más característico es la anomia y, muy especialmente, la alteración de la comprensión de palabras aisladas. La anomia afecta inicialmente a los términos menos habituales, pero afecta pronto a palabras comunes y de uso más frecuente que a menudo se sustituyen por otras de orden superior que definen la correspondiente categoría semántica, hasta que estas se pierden también. El cuadro clínico de la DLFT-vs no es exclusivamente un trastorno del lenguaje. La pérdida de los contenidos de los significados semánticos afecta también al acceso que a ellos se haga desde otras modalidades sensitivas. Es frecuente el trastorno en el reconocimiento de objetos (agnosia) y de caras (prosopagnosia), especialmente si la afectación degenerativa focal, que es llamativamente asimétrica, afecta predominantemente al lado derecho. Es además frecuente la alteración conductual con desinhibición, pérdida de empatía, rigidez, compulsiones, impulsividad y anosognosia. En la DLFT-vs la distribución topográfica de la degeneración focal y, por tanto, de la atrofia o el hipometabolismo involucra típicamente a los lóbulos temporales en sus regiones basales, laterales, mediales y fundamentalmente en los polos anteriores. El proceso es asimétrico y con escasa repercusión sobre los lóbulos frontales.

2.2.4. Degeneración lobar frontotemporal-síndrome corticobasal (DLFT-cbs)

Este término define un cuadro clínico progresivo cognitivo-motor de rigidez y apraxia de extremidad eminentemente asimétrica que puede acompañarse de distonía, trastorno sensitivo cortical, mioclonías y fenómeno de miembro ajeno. Es frecuente que se asocien cambios conductuales de tipo frontal y trastornos afásicos. Los cambios neurodegenerativos se distribuyen fundamentalmente en el neocórtex de las regiones posterosuperiores del lóbulo frontal y regiones del lóbulo parietal con afectación de la sustancia blanca subyacente, pero también en núcleos subcorticales como el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico. La asimetría es característica, pero puede no ser muy evidente.

2.2.5. Degeneración lobar frontotemporal-parálisis supranuclear progresiva (DLFT-pp)

El síndrome clínico progresivo de la DLFT-pp combina tempranamente trastornos posturales del equilibrio con caídas frecuentes, alteraciones de la movilidad fundamentalmente en la marcha, bradicinesia, rigidez y alteraciones oculomotoras de la mirada conjugada vertical, los movimientos sacádicos o apraxia de la apertura palpebral. Aunque el cuadro es eminentemente motor, los cambios cognitivos y/o conductuales (apatía y otros rasgos frontales, afasia, apraxia del habla, síndrome corticobasal) más que raros son habituales y se han descrito distintos patrones clínicos de formas típicas del síndrome de Richardson, formas frontales, parkinsonianas, afásicas, posturales o corticobasales dentro de la DLFT-pp. Los cambios neuropatológicos se reparten por estructuras del tronco, el pedúnculo cerebeloso superior y el mesencéfalo fundamentalmente a lo largo del eje pálido-nigro-lusiano, y se extienden rostralmente hacia la amígdala y áreas neocorticales de los lóbulos frontales, parietales y temporales; y caudalmente hacia el cerebelo. Hay relación entre el patrón de distribución de los cambios patológicos y los diferentes fenotipos clínicos.

2.3. Enfermedades con cuerpos de Lewy (ECL): enfermedad de Parkinson (EP), EP con deterioro cognitivo-demencia (EP-D) y demencia con cuerpos de Lewy (DCLewy)

Sin entrar en la controversia interminable de si la EP idiopática, la EP-D y la DCLewy son o no enfermedades distintas, en esta lección se consideran conjuntamente. Además de coincidir en sus manifestaciones clínicas cognitivas, conductuales y motoras, en sus rasgos neuropsicológicos o en sus cambios neuroquímicos y neuropatológicos, ambas entidades nosológicas, EP-D y DCLewy, comparten biomarcadores de imagen cerebral.

- En el cuadro clínico de la EP-D lo habitual es que en las fases iniciales se presente el síndrome rígido-bradicinético-tremórico característico de la EP, frecuentemente asimétrico y con buena respuesta inicial al tratamiento dopaminérgico. A lo largo de la evolución aparecen cambios cognitivos en las funciones ejecutivas, la capacidad visuoperceptiva y también, aunque en menor medida, en la memoria. Las manifestaciones conductuales incluyen depresión, apatía, trastornos del sueño, ideación delirante y alucinaciones.
- En la DCLewy el debut clínico habitual es la aparición de deterioro cognitivo, en el que lo disecutivo y visuoperceptivo predomina sobre lo amnésico, así como de cambios conductuales en la esfera del sueño, apatía y manifestaciones psicóticas en forma de alucinaciones e ideación delirante. El cuadro motor, más rígido-bradicinético que tremórico, y más bien axial y simétrico con afectación temprana de la marcha, puede aparecer o no y hacerlo antes, después o de manera simultánea con lo cognitivo-conductual.

Dentro de las enfermedades conocidas como sinucleinopatías, la EP, la EP-D y la DCLewy constituyen el grupo de ECL y su neuropatología se caracteriza por la presencia de depósitos patológicos de agregados de α -sinucleína en las neuritas (neuritas de Lewy) y en los cuerpos celulares de neuronas (cuerpos de Lewy). Los depósitos de α -sinucleína que forman los cuerpos de Lewy clásicos se acompañan de cambios neurodegenerativos y pérdida neuronal en las células dopaminérgicas de la sustancia negra y en el *locus ceruleus*. La patología se extiende a regiones límbicas y neocorticales donde los depósitos de α -sinucleína adquieren una morfología distinta y menos compacta (cuerpos de Lewy corticales).

Tras las clasificaciones iniciales que distinguían las ECL restringidas al tronco, las formas difusas y las formas transicionales, se han descrito distintas fases en la estadificación y “propagación” de la patología por cuerpos de Lewy. Básicamente, en el estadio 1 los cambios se encuentran a nivel bulbar (núcleo motor dorsal del vago y glosofaríngeo) y se extienden al tegmento pontino en el estadio 2 y al mesencéfalo en el 3. La afectación de estructuras límbicas caracteriza el estadio 4 y la extensión a áreas neocorticales a los estadios 5 y 6. Hay así un cierto paralelismo clínico-patológico entre el cuadro propio de la EP y los estadios “infratentoriales” 1 a 3 y la aparición de cambios cognitivo-conductuales característicos de la EP-D o la DCLewy en los estadios 4 a 6. No obstante, el examen neuropatológico y ahora también las pruebas de imagen molecular enseñan la coincidencia de la patología amiloide y tau propia de la EA en cerca de la mitad de los casos de EP-D y en una mayor proporción de personas con DCLewy (y viceversa: no es infrecuente, más bien al contrario, la presencia depósitos de α -sinucleína y de cuerpos de Lewy, sobre todo en la amígdala en personas con EA).

3. Marcadores de imagen en las enfermedades neurodegenerativas de la cognición y la conducta

3.1. Resonancia magnética (RM)

Es probablemente la técnica de imagen más asequible y utilizada para el diagnóstico de las ENdCC. En la máquina de resonancia la aplicación de un potente campo provoca la alineación de los momentos magnéticos de los protones del agua y la grasa tisular. Esto les permitirá absorber pulsos de radiofrecuencia emitidos por la máquina y volver a emitirlos para que sean detectados por el escáner y convertidos en una imagen o mapa de la densidad y la localización de los protones. La posibilidad de variar las secuencias de pulsos permite la obtención de una amplia gama de contrastes y modalidades de imagen.

- **RM (estructural) ponderada en T1.** El T1 representa la recuperación de la magnetización longitudinal en la dirección del campo magnético principal. Las sustancias que tienen un T1 largo (por ejemplo, los líquidos) aparecerán oscuras en las imágenes potenciadas en T1. Esta secuencia muestra la anatomía y la densidad de la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo (LCR), y permite la localización de regiones cerebrales y la estimación de la densidad tisular. La obtención de secuencias 3D permite aplicar procesos de registro, normalización y segmentación, análisis volumétrico y estimación de grosores corticales. Distintos paquetes de software que comienzan a estar disponibles para la práctica clínica permiten la comparación del patrón de atrofia de un caso concreto con una base de imágenes de personas normales o la comparación de grupos de casos y controles en investigación.

- **RM ponderada en T2 y FLAIR.** El T2 representa la pérdida de la magnetización en el plano transversal, perpendicular al eje del campo. Una sustancia con un T2 largo (líquido) aparecerá brillante. Las secuencias en T2 permiten valorar características del tejido relacionadas con inflamación, desmielinización y edema que, por el mayor contenido de agua “libre”, se muestran hiperintensas al igual que el LCR. En las secuencias FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) se suprime la señal del LCR, que aparece hipointenso respecto a las áreas de edema o inflamación. Estas secuencias permiten la valoración y cuantificación de la patología vascular, incluidas las hiperintensidades de la sustancia blanca y su cuantificación.
- **Secuencias sensibles al hierro.** Estas secuencias (T2*, eco de gradiente, susceptibilidad-SWI) realzan el “artefacto” producido por la presencia de materiales que distorsionan el campo magnético y permiten la detección de hemorragias y microsangrados por su contenido en hemosiderina y hierro.
- **RM de difusión (dMRI y DTI).** La RM de difusión (dMRI) o potenciada en difusión (DWI) mide la fuerza y dirección del movimiento de las moléculas de agua durante el tiempo de escaneado. Clínicamente, se utiliza para valorar patologías que reducen la difusión de dichas moléculas, como el ictus. En investigación, la dMRI permite analizar la integridad y la microestructura de la sustancia blanca en la medida en que el movimiento de moléculas de agua a lo largo de los axones se hace menos “unidireccional” si hay degeneración axonal o destrucción de la mielina. La dMRI permite estudiar la anatomía de los haces que a través de la sustancia conectan regiones corticales (tractografía, conectividad estructural). En las secuencias de tensor de difusión (DTI) se adquiere un número alto de volúmenes, con lo que se incrementa la resolución angular y la obtención de índices de difusión (anisotropía fraccionada, difusividad media) vóxel a vóxel para el estudio de la microestructura de la sustancia blanca y la integridad de axones y vainas mielínicas.

- La **RM funcional (fMRI)** estudia el cerebro en funcionamiento utilizando el llamado fenómeno de señal *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD). Este fenómeno se basa en la distinta susceptibilidad magnética que tienen la sangre oxigenada y desoxigenada. Así, la fMRI sigue y hace “imagen” de la respuesta hemodinámica local por la que se aprovisiona un mayor flujo de sangre oxigenada a una región cuyas neuronas se han activado. La fMRI BOLD permite estudiar las áreas cerebrales que intervienen en el procesamiento de estímulos o tareas determinadas analizando las diferencias de señal BOLD registradas entre una situación de control y una situación de activación en la que se aplica el estímulo o la tarea que se investiga. La fMRI en *resting-state* estudia el estado de funcionamiento cerebral en reposo y permite el análisis de redes funcionales existentes en regiones espacialmente distantes que muestran coincidencias en el estado de activación durante el tiempo de registro de la secuencia. Distintos parámetros de correlación temporal en la activación entre pares o nodos de regiones cerebrales definen el estado de conectividad funcional de las distintas redes neurales que, junto con su correlato anatómico estructural obtenido a partir de la dMRI, definen el conectoma cerebral.
- La versatilidad técnica de la RM ha permitido el desarrollo de otros tipos de secuencias con objetivos diversos. La espectroscopia por RM, que permite el estudio de la concentración de determinados compuestos químicos a nivel tisular, o la RM-ASL (*arterial spin labelling*), que estudia el flujo cerebral regional mediante el marcado magnético a través de un pulso de radiofrecuencia de la sangre que entra en una región cerebral. La aplicabilidad y utilidad práctica de estas secuencias en el estudio de las ENdCC ha sido escasa.

3.2. Tomografía por emisión de positrones (PET)

Los equipos de PET utilizan trazadores marcados con isótopos radiactivos que se administran por vía intravenosa y son captados o colocan con un objetivo específico de interés. El isótopo que marca el trazador emite electrones de carga positiva (positrón) que colisionan con los electrones en el tejido, lo que genera 2 fotones que toman direcciones opuestas. Los cristales de centelleo de la cámara del equipo de PET captan la señal de los fotones, que se procesa y transforma en una señal eléctrica y, finalmente, en una imagen tridimensional de la distribución del radiotrazador en el cerebro.

Los estudios de PET dinámicos que suponen un tiempo largo de adquisición de 1-2 horas y precisan la obtención de una muestra de sangre arterial no se aplican en la práctica. En su lugar se utilizan protocolos estáticos o de adquisición tardía en los que, tras la administración del radiofármaco y un reposo, fuera de la máquina, de unos 30-90 minutos, se hace el estudio de adquisición de datos para la imagen durante unos 20 minutos. Las imágenes obtenidas se pueden “cuantificar” mediante el valor de captación estándar (*standard uptake value* -SUV-*r*) que mide la señal PET de distribución del radiofármaco en una región en relación con otra región de referencia, habitualmente el cerebelo o la protuberancia. Para la cuantificación basada en modelos farmacocinéticos comienzan a aplicarse ahora protocolos de adquisición dinámica en doble ventana de tiempo (denominados protocolos *coffee-break*) en los que se adquieren datos durante los primeros 10-15 minutos tras la inyección del radiofármaco, se hace después una pausa y se vuelve a hacer la adquisición tardía.

- **PET de metabolismo.** La utilización de glucosa marcada con ^{18}F (fluorodesoxiglucosa -FDG-) como radiotrazador permite evaluar el consumo regional de glucosa, que está directamente relacionado con la actividad sináptica y astrocitaria. El hipometabolismo cortical, en ausencia evidentemente de patología estructural o hemodinámica, refleja disfunción neuronal y sináptica relacionada con neurodegeneración.
- **Imagen molecular por PET.** La neuroimagen molecular permite la visualización “en tiempo real” y la caracterización *in vivo* de procesos biológicos y patológicos que acontecen a nivel celular gracias a la combinación de las técnicas de imagen PET con el desarrollo de radiotrazadores. En el caso de las ENdCC el desarrollo de moléculas que actúan como ligandos de las

proteínas que forman los agregados patológicos que se depositan a nivel tisular, como amiloide o tau, ha aportado grandes avances no solo en el diagnóstico de estas enfermedades, sino también en el conocimiento de su biología y fisiopatología.

3.3. Tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)

En la SPECT se detectan, mediante una gamma-cámara de múltiples cabezas y un colimador, los fotones emitidos por un trazador específico marcado con un isótopo emisor de radiación gamma y se registran imágenes de su distribución en el órgano diana.

- **SPECT de perfusión.** Utiliza radiotrazadores marcados con tecnecio⁹⁹ altamente lipofílicos que atraviesan libremente por difusión la barrera hematoencefálica con un alto grado de captación cerebral en su primer paso tras la administración intravenosa. Este hecho determina que la captación es proporcional al flujo sanguíneo cerebral. Tras la captación del trazador a nivel celular, este se mantiene en el tejido durante un tiempo de 4-6 horas durante el cual se puede hacer el registro de datos para la imagen. El estudio aportará una imagen del estado de perfusión cerebral en el momento de la inyección. Dado el estrecho paralelismo que en el cerebro se da entre perfusión y metabolismo neuronal, la SPECT se utilizó a finales de los años noventa para la valoración de áreas de hipoperfusión, relacionada con hipometabolismo para el diagnóstico de distintas ENdCC. Sin embargo, por su baja resolución y su escaso rendimiento diagnóstico, la SPECT de perfusión cerebral ha sido totalmente sustituida por la PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG).
- **SPECT con radiotrazadores del transportador activo de dopamina (DAT).** El uso de radiotrazadores análogos del tropano marcados con yodo¹²³ (¹²³I-FP-CIT) permite el estudio de la integridad de las terminales dopaminérgicas presinápticas y tiene amplia aplicación y alto rendimiento diagnóstico en el estudio de las ENdCC relacionadas con sinucleinopatías (EP-D y DCLewy).

4. Marcadores de neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer

4.1. Imagen estructural (resonancia magnética)

La patología de Alzheimer sigue, como se ha descrito, un patrón de propagación característico en lo que se refiere a la patología amiloide, la patología tau, pero también en la pérdida neuronal y la consiguiente atrofia y disminución del volumen cerebral regional. Así, los primeros cambios atróficos aparecen en estructuras del lóbulo temporal medial (hipocampo y corteza entorrinal y perirrinal) para extenderse posteriormente al neocórtex del giro temporal medio y superior, y las regiones parietales, especialmente en el *precuneus* y cíngulo posterior y áreas de asociación. La RM estructural en secuencias ponderadas en T1 permite la valoración de estos patrones característicos de atrofia en lo que se ha dado en llamar la “huella estructural del Alzheimer”.

4.1.1. Atrofia temporal medial

Mientras las técnicas y *softwares* de cuantificación volumétrica automática se abren paso en su aplicación en la práctica clínica de rutina, los profesionales de la neurología y la radiología han aprendido a utilizar escalas visuales semicuantitativas. La escala de atrofia temporal medial (ATM) de Scheltens se basa en la combinación de cambios atróficos en 3 estructuras anatómicas del lóbulo temporal medial: ensanchamiento de la cisura coroidea, disminución de la altura del hipocampo y dilatación del asta temporal del ventrículo lateral (**Figura 1**) que se examinan en cortes coronales a la altura de la protuberancia. Según esta escala, la ATM se valora con 1 punto si hay dilatación de la cisura coroidea; 2 puntos si se añade una ligera disminución de la altura del hipocampo y comienza a apreciarse dilatación del asta ventricular temporal; 3 puntos si la dilatación de la cisura es muy evidente, hay moderada disminución de la altura de la formación hipocámpica y dilatación del asta temporal y ensanchamiento de otros surcos (colateral, fusiforme); y 4 puntos cuando los 3 fenómenos son muy marcados (**Figura 2**). La puntuación total de la escala ATM se obtiene sumando ambos lados del cerebro. Se considera que una puntuación de 3 o más es sugestiva de atrofia temporal medial. En la era

prebiomarcadores se otorgó un valor de peso para el diagnóstico de demencia por EA e incluso diversos trabajos mostraron su asociación con el riesgo de progresión a demencia en personas con deterioro cognitivo leve (DCL). No obstante, la existencia de atrofia temporal medial no es específica de la patología de Alzheimer y puede observarse también en otras entidades neurodegenerativas o de otra naturaleza, como la DLFT, la esclerosis hipocámpica, la demencia por gránulos argirófilos, la taupatía primaria asociada a la edad (*primary age-related tauopathy* -PART-), la encefalopatía TDP-43 de predominio límbico asociada a la edad (*limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy* -LATE-) o incluso en el deterioro cognitivo vascular (DCV).

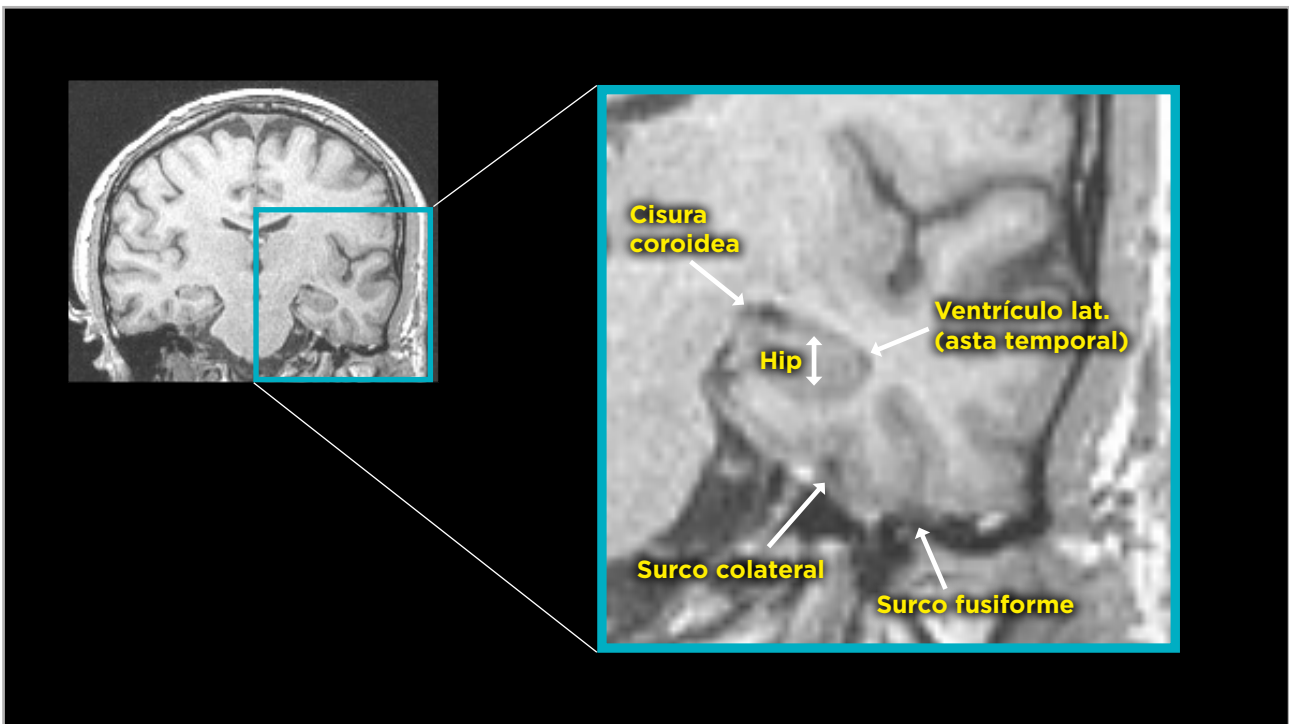


Figura 1. Resonancia magnética (RM) T1. Corte coronal. Detalle de las estructuras anatómicas que se valoran en la escala semicuantitativa visual de atrofia temporal medial (ATM).

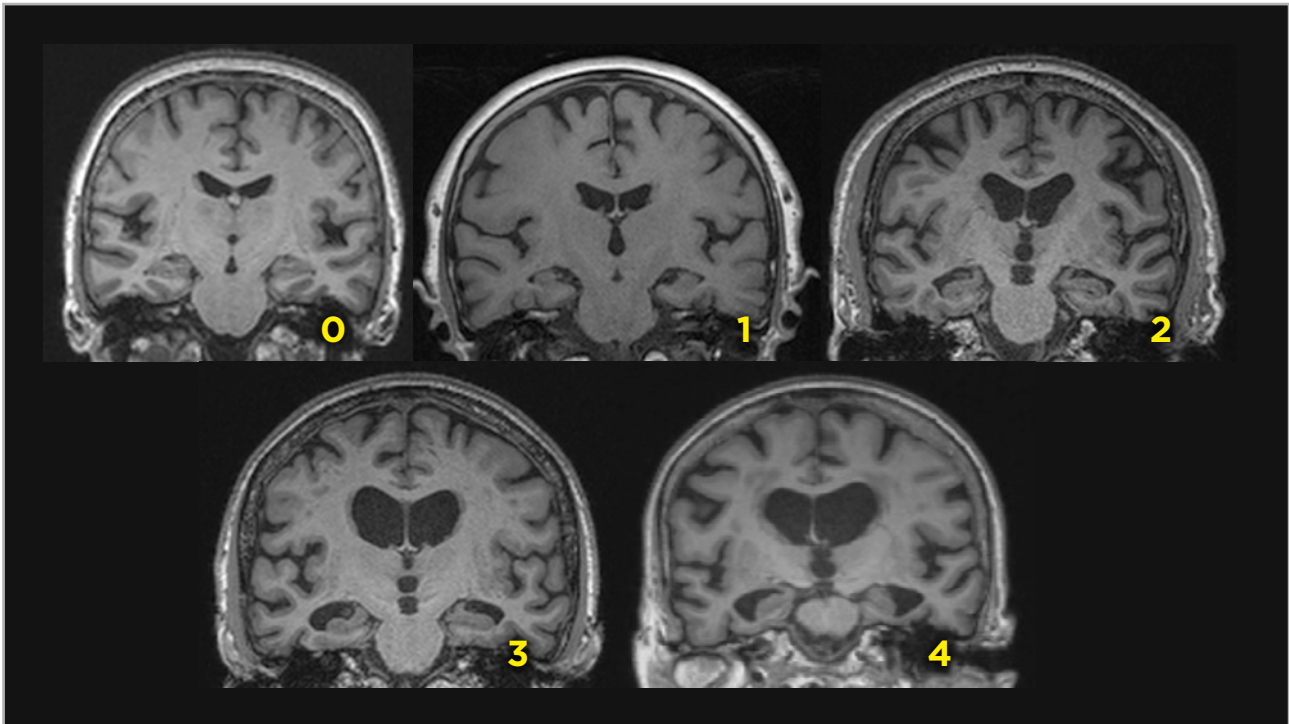


Figura 2. Escala de atrofia temporal medial (ATM) de Scheltens.

4.1.2. Atrofia posterior (AP)

La atrofia en regiones posteriores del precuneus, el cíngulo posterior y la convexidad de los lóbulos parietales es parte de la huella estructural de la EA y más especialmente en la EA de inicio temprano en edades jóvenes. Al igual que con la ATM, se han desarrollado escalas semicuantitativas de valoración de este patón de atrofia posterior. La escala de Koedam valora 4 grados (0-4) de atrofia en función del grado de dilatación del surco cingular posterior, el surco parietooccipital y los surcos intraparietales en imágenes de RM en T1 en los 3 planos, sagital, axial y coronal (**Figura 3**). Esta escala de AP ha sido validada en casos de EA con confirmación anatomopatológica. Se ha demostrado incluso que hasta un 30% de las personas con EA, especialmente en los casos de inicio temprano en edades más jóvenes, con evidencia de atrofia en regiones parietales, pueden no presentar atrofia en regiones temporales. Se ha relacionado también la presencia de mayor grado de AP con un mayor riesgo de progresión del deterioro cognitivo y desarrollo de dependencia y demencia en personas con DCL.

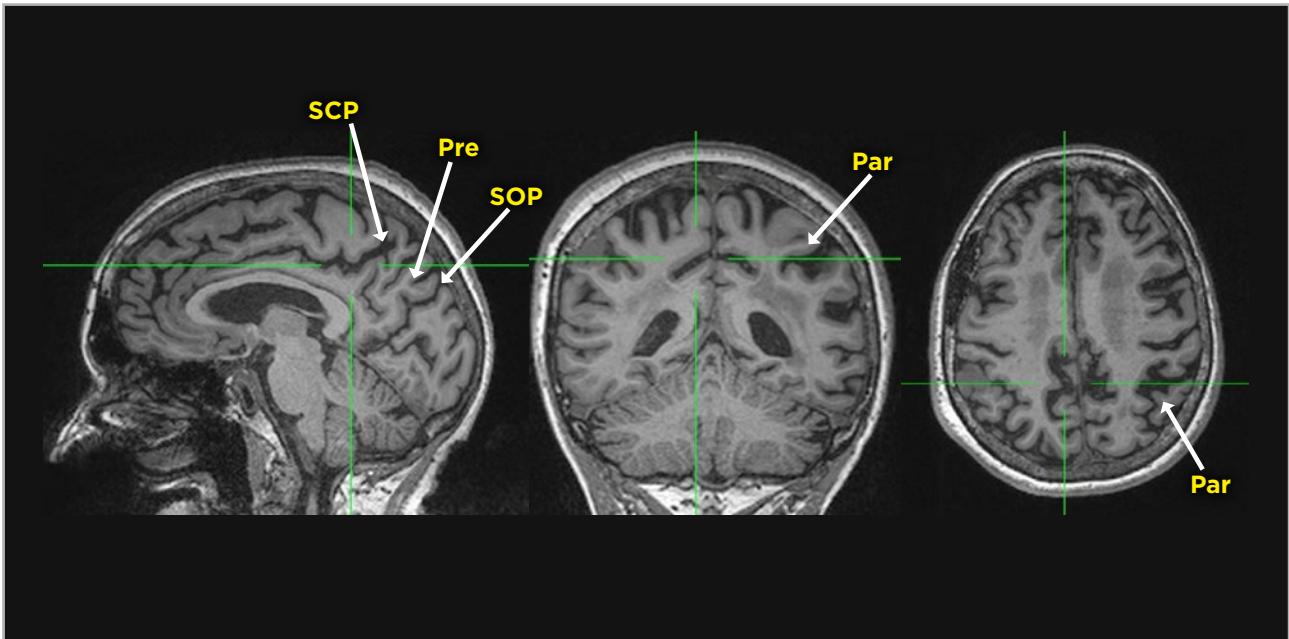


Figura 3. Referencias anatómicas de la escala visual de atrofia posterior. Par: lóbulo parietal; Pre: precuneus; SCO: surco cingular posterior; SOP: surco parietooccipital.

4.1.3. Patología vascular de pequeño vaso

La presencia de lesiones de patología de los pequeños vasos en la RM estructural en secuencias T2, FLAIR, T2* y SWI es un hallazgo frecuente en personas con deterioro cognitivo, bien como patología aislada (DCV), bien asociada a otros procesos neurodegenerativos, muy especialmente la EA. Ha de recordarse que el hallazgo anatomopatológico más frecuente en las autopsias de personas con deterioro cognitivo o demencia es la combinación de patología vascular junto con la patología amiloide y taupatía propias de la EA. Las lesiones vasculares incluyen:

- Cambios de la sustancia blanca: se identifican como lesiones hiperintensidades en las secuencias T2 y FLAIR e hipointensas en T1. La escala de Fazekas clasifica estas lesiones en 4 grados: grado 0, ausencia de lesiones; grado 1, lesiones puntiformes aisladas; grado 2, lesiones focales que comienzan a ser confluentes; grado 3, grandes lesiones confluentes y difusas (**Figura 4**). Las lesiones focales y confluentes y las hiperintensidades difusas (grado de Fazekas 2-3) tienen significado patológico en cuanto a su asociación con deterioro cognitivo, factores de riesgo vascular y microangiopatía (hipertensiva o de otro origen).

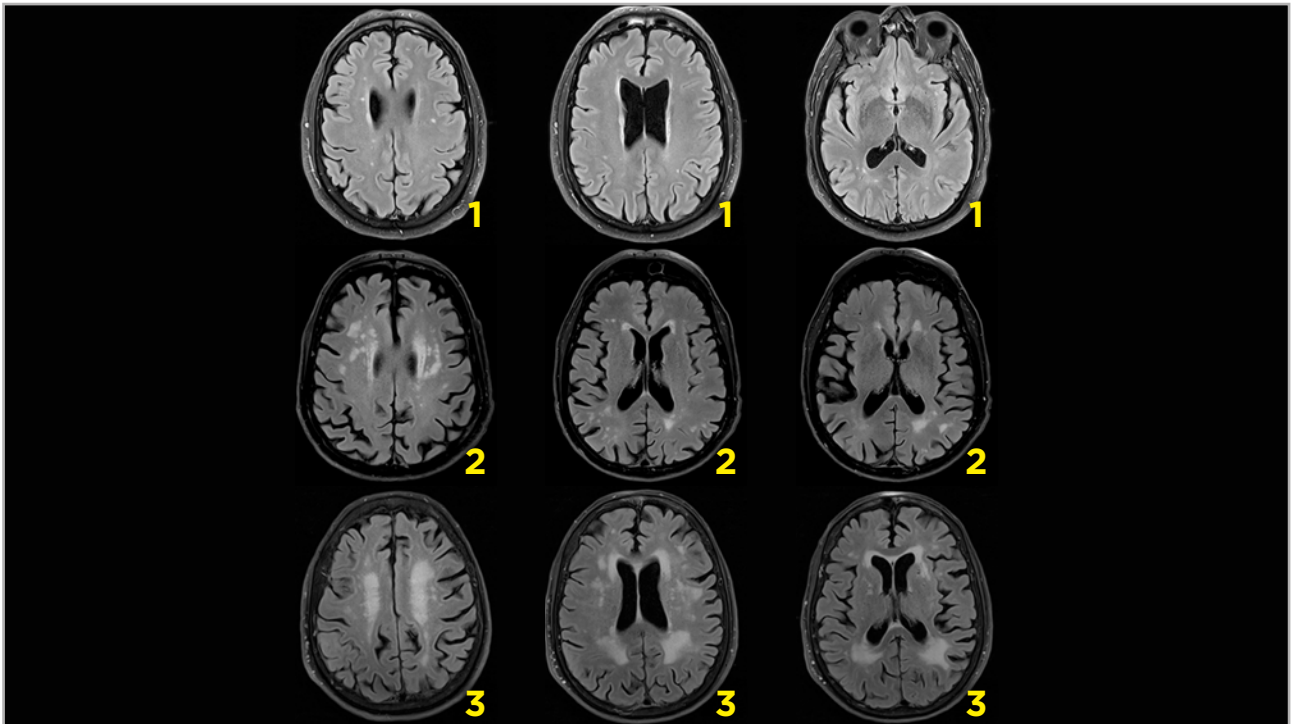


Figura 4. Resonancia magnética (RM) FLAIR. Hiperintensidades de la sustancia blanca. Escala visual de Fazekas: 1) lesiones puntiformes múltiples; 2) lesiones parcheadas confluentes; 3) lesiones difusas.

- Infartos lacunares, que aparecen como pequeñas lesiones profundas, de borde irregular, hiperintensos en T2 e hipointensos con un halo irregular hiperintenso en FLAIR.
- Microhemorragias, que se detectan como pequeñas lesiones redondeadas, de unos pocos milímetros, hipointensas por su alto contenido en hemosiderina las secuencias T2* de eco de gradiente o SWI. Las microhemorragias de localización profunda subcortical se asocian con microangiopatía hipertensiva, mientras que las de localización lobar o yuxtacortical se relacionan con angiopatía amiloide.
- Siderosis superficial, visible como un ribete fino hipointenso en T2* y SWI en las láminas superficiales de la corteza que dibuja la anatomía de los surcos corticales. Estas lesiones se relacionan en la gran mayoría de los casos con angiopatía amiloide.

- Dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, imágenes redondeadas o filiformes, de borde liso y regular, que siguen la trayectoria de vasos sanguíneos, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 y FLAIR, cuyo significado patológico en el deterioro cognitivo es controvertido.
- Microinfartos corticales: son pequeñas lesiones cavitadas, microscópicas, en la corteza cerebral, que pueden visualizarse solo con equipos de RM de alta potencia.

La alta prevalencia de todas estas lesiones tanto en personas mayores cognitivamente sanas como en personas con deterioro cognitivo cuyos rasgos clínicos y evolutivos sugieren un proceso neurodegenerativo plantea a menudo la disyuntiva del diagnóstico diferencial de la EA frente al DCV aislado. Esta pregunta hoy es fácil de resolver con la aplicación de biomarcadores en LCR o PET tras un buen fenotipado neurológico y cognitivo. La presencia de microsangrados o siderosis superficial planteará la sospecha de angiopatía amiloide asociada o no a la EA. Por otro lado, la semicuantificación de la patología vascular en la RM ayudará a resolver el dilema de cuál de las copatologías que coinciden en una misma persona contribuye en mayor medida a la fisiopatología del cuadro clínico cognitivo-conductual que presenta.

4.2. Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

Hasta la implantación de los biomarcadores de LCR y neuroimagen molecular en la práctica clínica, la valoración del estado del metabolismo cerebral con la PET-FDG ha sido útil en el diagnóstico de la EA no solo en personas con cuadros de deterioro cognitivo y dependencia (demencia), sino también en los casos de DCL. En este contexto de DCL, la PET-FDG puede mostrar cambios que reflejan la topografía lesional de la EA incluso antes de la aparición de atrofia en la RM. El patrón de hipometabolismo característico de la EA afecta fundamentalmente a regiones corticales parietales y temporales y es típicamente simétrico (**Figura 5A**). En personas con DCL el hipometabolismo en el cíngulo posterior tiene un alto valor predictivo de progresión y desarrollo de demencia. Este valor predictivo de la PET-FDG se relaciona con el hecho de que valora el metabolismo cortical que está relacionado fundamentalmente con la actividad sináptica. La presencia de hipometabolismo en un área cerebral está relacionada, por tanto, con neurodegeneración. Se ha

descrito que en personas con EA con PET-amiloide positiva el hipometabolismo cingular posterior o parietotemporal se asocia a un peor pronóstico a medio plazo y viceversa. La utilidad de la PET-FDG para la estadificación, el seguimiento o la estimación de la eficacia de una medida terapéutica en un contexto de práctica clínica habitual no está sólidamente establecida.

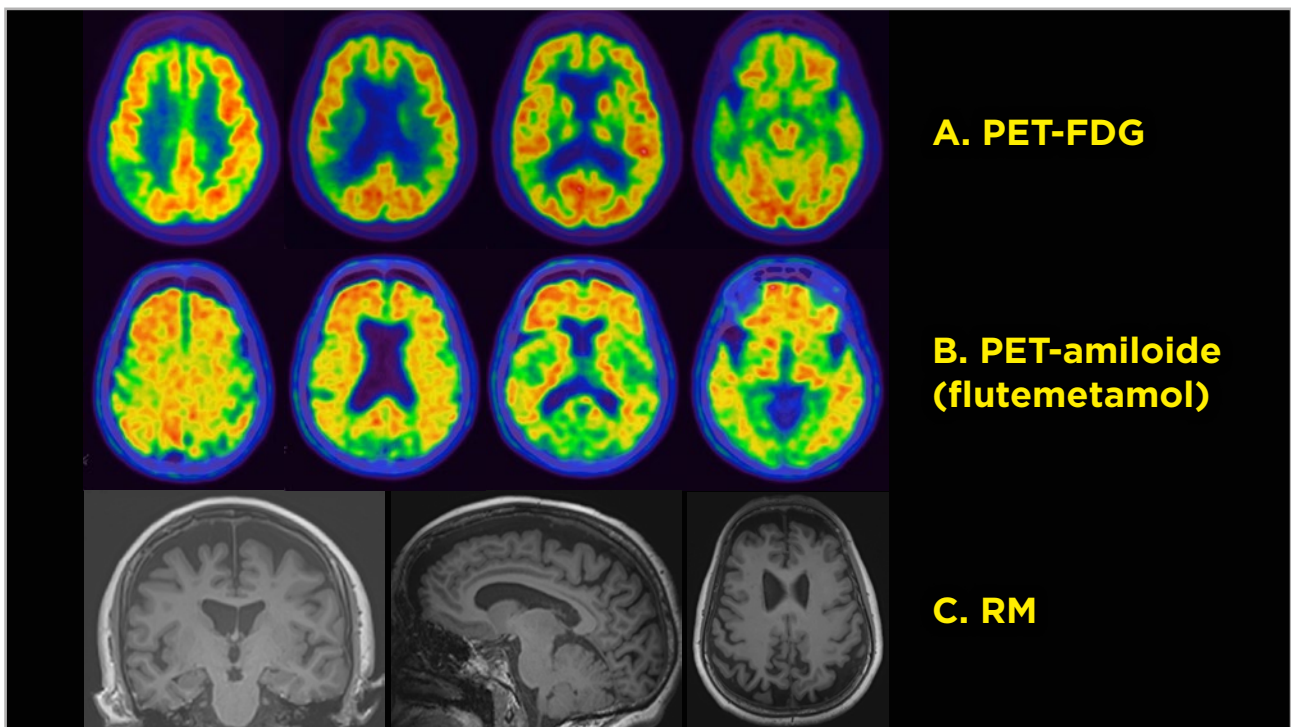


Figura 5. Enfermedad de Alzheimer. Paciente de 70 años con deterioro cognitivo leve (DCL) amnésico de 2 años de evolución. A: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) que muestra hipometabolismo parietotemporal y cingular posterior bilateral; B: PET-amiloide. Ausencia de contraste entre sustancia blanca y gris en la región frontal, parietal, temporal y cingular posterior; C: resonancia magnética (RM) que muestra atrofia parietal moderada.

4.3. Imagen molecular (tomografía por emisión de positrones)

4.3.1. Tomografía por emisión de positrones-amiloide

Tras el desarrollo inicial del compuesto B de Pittsburgh que utilizaba ^{11}C Carbono como isótopo de marcado cuya vida media corta exigía la disponibilidad de un ciclotrón para su producción en el mismo lugar de adquisición de imágenes, hoy se dispone de 3 radiotrazadores basados en ^{18}F aprobados para su uso clínico. El ^{18}F -florbetapir, el ^{18}F -florbetaben y el ^{18}F -flutemetamol son esencialmente equivalentes en cuanto a su rendimiento para la detección *in vivo* de placas de amiloide que se ha cifrado próximo al 97% de sensibilidad y prácticamente el 100% de especificidad en pacientes con confirmación anatomopatológica del diagnóstico. Con los 3 radiotrazadores se da un fenómeno de captación inespecífica en la sustancia blanca que da lugar a un claro contraste entre sustancia blanca y corteza en los casos o áreas negativas para la presencia de placas de amiloide. Las áreas en las que los depósitos de amiloide corticales borran dicho contraste en la lectura visual se consideran positivas. La interpretación de imágenes de PET-amiloide solo debe hacerse por profesionales específicamente entrenados y formados.

En el caso de ^{18}F -florbetaben, la lectura visual se realiza en una escala de grises sobre las imágenes de adquisición y se ha establecido una gradación de la captación cortical regional del trazador (CCRT) desde ausente (grado 1) a moderada (grado 2) e intensa (grado 3). Se puntúan 4 regiones temporales laterales, lóbulos frontales, precúneo y cíngulo posterior y lóbulos parietales. Si una región tiene un grado 2 de CCRT, el estudio se considera positivo para la presencia de placas de amiloide. La lectura visual en los estudios de ^{18}F -flutemetamol se realiza utilizando escalas de color en regiones frontales y cíngulo anterior, precúneo y cíngulo posterior, zonas temporoparietales e ínsula, lóbulos temporales laterales y regiones estriatales. Si la lectura en alguna de estas regiones es positiva (captación cortical igual o mayor a la de la sustancia blanca subyacente), el estudio se considera positivo (**Figura 5B**). La lectura de los estudios con ^{18}F -florbetapir se realiza también en escala de grises y su uso está ahora prácticamente restringido a los ensayos clínicos.

El valor diagnóstico de la PET está sobradamente contrastado en la literatura. Se dispone de programas automatizados de cuantificación de la captación regional para los distintos radiotrazadores ampliamente aplicados en investigación (SUVR,

cuantificación en centiloides) que van abriéndose paso para su utilización en la práctica clínica. En personas con DCL el uso de la PET mejora el grado de confianza en el diagnóstico y modifica significativamente las actitudes terapéuticas de los profesionales. La PET-amiloide tiene un rendimiento superior a la PET-FDG, si bien esta última puede aportar información pronóstica adicional. Diversas sociedades científicas han formulado recomendaciones para un uso adecuado de la PET-amiloide en el diagnóstico de personas con deterioro cognitivo objetivo progresivo y persistente, que genera la sospecha diagnóstica de EA y se presta razonablemente a diagnóstico diferencial con otras entidades neurodegenerativas, psiquiátricas o vasculares. Estaría especialmente indicado en personas con deterioro cognitivo objetivo de inicio precoz en edades jóvenes o en personas con formas atípicas de EA de comienzo afásico, cortical posterior o de variante conductual de la EA. En estas formas de comienzo atípico es llamativo que la topografía de la positividad de la PET-amiloide es similar a la de las formas típicas. No hay paralelismo entre el fenotipo clínico afásico o agnósico con la topografía de la patología amiloide.

Se ha discutido la idoneidad del uso de la PET-amiloide en las personas más mayores. La prevalencia de patología amiloide y por tanto de positividad de la PET en personas cognitivamente sanas mayores de 80 años es relativamente alta. Ante un proceso de DCL en una persona con esta edad o superior estaría en manos del profesional valorar si en función del fenotipo cognitivo y los hallazgos de otras pruebas complementarias (RM) la información aportada por la PET-amiloide contribuirá a alcanzar un diagnóstico etiológico más certero y plantear una actitud terapéutica u otra.

4.3.2. Tomografía por emisión de positrones-tau

En los últimos 10 años se han desarrollado diversos radiotrazadores que identifican la patología tau propia de la EA. El más utilizado hasta la fecha ha sido ^{18}F -flortaucipir (conocido también como ^{18}F -AV1451 o ^{18}F -Tauvid®). Los radiotrazadores “de segunda generación” tratan de minimizar el efecto de captación por estructuras o agregados proteicos distintos de los de tau (^{18}F -MK6240, ^{18}F -RO948, ^{18}F -PI2620, ^{18}F -GTP1, ^{18}F -JNJ-64326067). Numerosos estudios fundamentalmente con ^{18}F -flortaucipir han mostrado su afinidad por los agregados patológicos de tau propios de la EA en estadios de Braak IV o superiores. La unión del trazador a los agregados de tau en otras patologías no EA es mucho más débil.

A diferencia de lo que ocurre con la PET-amiloide, es raro que la PET-tau sea positiva en áreas neocorticales fuera de las regiones del lóbulo temporal medial en personas cognitivamente asintomáticas y, de hecho, el valor pronóstico de la PET-tau para la detección de la progresión del deterioro cognitivo a corto plazo en personas sanas o con DCL es mucho más sólido. A diferencia de lo que ocurre con la patología amiloide, cuya distribución topográfica en la PET-amiloide es similar en las formas típicas y atípicas de la EA, la patología tau se distribuye por las regiones y redes cerebrales que dan sustento a la función cognitiva predominantemente afectada (áreas del lenguaje en las formas de afasia logopénica o regiones parietales en las formas de atrofia cortical posterior).

En conclusión, las técnicas de neuroimagen estructural (RM) y neuroimagen funcional de metabolismo (PET-FDG) y molecular (PET-amiloide y PET-tau) son herramientas consolidadas para el diagnóstico de la EA. Hoy día no está justificada la actitud añeja y trasnochada ya del diagnóstico de la EA por exclusión de otras patologías en las personas con cuadros de dependencia (demencia) establecidos. El diagnóstico de la EA puede y debe hacerse de forma positiva, no por exclusión, temprana, antes de que haya dependencia, y a tiempo, cuando la persona consulta, sin esperar al mayor deterioro.

El diagnóstico certero exige la búsqueda activa de la huella de la enfermedad: 1) en el fenotipado clínico y cognitivo de sus formas típicas amnésicas, pero también de las atípicas afásicas, agnósicas o conductuales; 2) en los patrones de atrofia de la imagen estructural o de hipometabolismo en la PET-FDG; y 3) en última instancia, en la confirmación de la presencia de la patología amiloide y tau características mediante la imagen molecular, el uso de marcadores bioquímicos en LCR o, quizás en poco tiempo, de biomarcadores en sangre.

5. Marcadores de neuroimagen en las degeneraciones lobares frontotemporales

5.1. Neuroimagen estructural (resonancia magnética)

El rasgo característico de las DLFT es la atrofia focal claramente limitada a una región cerebral concreta que abarca uno o dos lóbulos y que contrasta llamativamente con la escasa o nula atrofia presente en el resto de las áreas sanas. En muchos casos, la atrofia es predominantemente asimétrica. Este es el hallazgo, propio de la anatomía patológica macroscópica, que se ha de buscar en la neuroimagen estructural ante la sospecha diagnóstica.

5.1.1. Variante conductual

En la DLFT-vc, la RM muestra de manera consistente un patrón de atrofia frontal en áreas orbitofrontales, giro frontal medio, corteza prefrontal dorsomedial y corteza motora presuplementaria (**Figura 6A**). Puede asociarse también atrofia en la región insular dorsal y ventral anterior, la corteza cingular anterior y media, el polo anterior de los lóbulos temporales y estructuras subcorticales en ganglios basales, tálamo y ocasionalmente en el cerebelo. Al igual que en el caso de la ATM o la atrofia posterior, se han desarrollado escalas de valoración visual semicuantitativas para la región orbitofrontal, cingular anterior, temporal anterior e insular frontal.

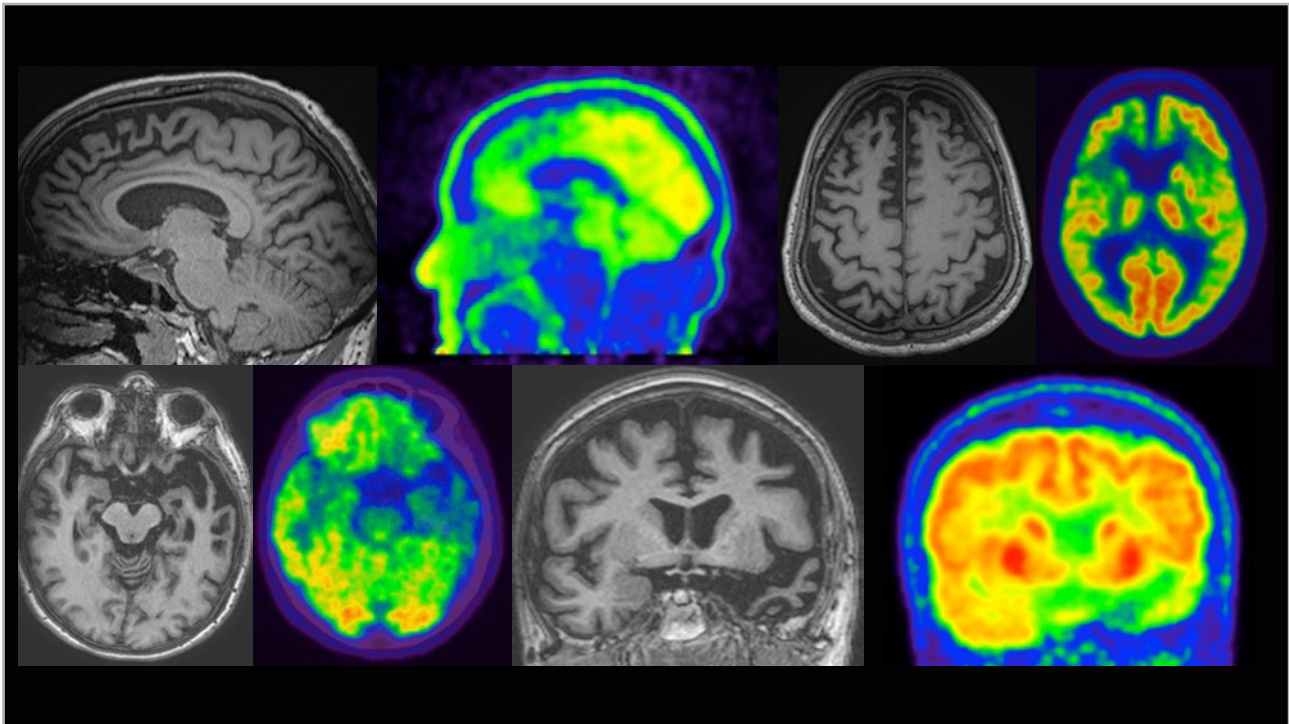


Figura 6. A: degeneración lobar frontotemporal (DLFT)-variante de conducta. Atrofia e hipometabolismo frontal, de predominio derecho; B: DLFT-variante semántica. Atrofia e hipometabolismo temporal anterior, basal y lateral, de predominio izquierdo.

La **escala orbitofrontal** valora en una escala de 0 a 3 la dilatación del surco cingular y el surco olfatorio que delimita los giros rectos en los cortes coronales en los que comienza a visualizarse la rodilla del cuerpo calloso. La **escala visual orbitofrontal** valora en una escala de 0 a 3 la dilatación del surco olfatorio que delimita los giros rectos en los cortes coronales en los que comienza a visualizarse la rodilla del cuerpo calloso. La **escala visual cingular rostral anterior** valora en una escala de 0 a 3 la dilatación del surco cingular en los cortes coronales en los que comienza a visualizarse la rodilla del cuerpo calloso. La **escala visual temporal anterior** valora en una escala de 0 a 4 la dilatación de los surcos de la región anterior polar, basal y lateral del lóbulo temporal en los cortes coronales en los que deja de haber conexión de la sustancia blanca entre los lóbulos frontal y temporal. La **escala visual de atrofia frontoinsular** se valora en el corte coronal, en el que comienza a aparecer la comisura anterior, y puntúa de 0 a 3 la dilatación del surco insular circular que en la región dorsal del valle silviano separa la corteza insular del giro frontal inferior. La combinación de las puntuaciones en estas escalas mejora el acierto diagnóstico a la hora de distinguir no solo la DLFT-vc de controles, sino

también de otras enfermedades neurodegenerativas como EA o DCLewy, tal como se ha demostrado en personas con confirmación diagnóstica anatomopatológica. En líneas generales, el patrón de atrofia que apoya el diagnóstico de DLFT en la RM no permite distinguir las distintas proteinopatías subyacentes.

5.1.2. Degeneración lobar frontotemporal-variante semántica-variante de afasia progresiva primaria no fluente

Es heterogénea en cuanto a su anatomía patológica. La mayor parte presenta una taupatía con isoformas de tau de 4 repeticiones, pero pueden aparecer también taupatías de 3 repeticiones (cuerpos de Pick), patología TDP-43 o incluso patología de Alzheimer. En la DLFT-apnf la atrofia focal se localiza en la región frontal inferior, opercular e insular del hemisferio dominante (área de Broca y áreas 44/45 de Brodmann). En algunos casos el grado de atrofia puede no ser muy llamativo.

5.1.3. Degeneración lobar frontotemporal-variante semántica

La mayor parte de los casos de DLFT-vs, más de un 80%, se asocian a proteinopatía TDP-43. En el resto de los casos se han descrito taupatías 3R o 4R y también patología de Alzheimer. La imagen estructural es muy característica y enseña atrofia regional en la región del polo anterior y la región basal y lateral del lóbulo temporal, que es típicamente asimétrica e involucra en la mayoría de los casos, pero no en todos, al lado izquierdo **(Figura 6B)**.

5.1.4. Degeneración lobar frontotemporal-síndrome corticobasal

Aunque la mayoría de los casos responden a una taupatía 4R, se han descrito casos de patología TDP-43, enfermedad con cuerpos de Lewy, patología EA o enfermedades priónicas. El patrón de atrofia es habitualmente asimétrico y predomina en la región perirrolándica (giro central anterior y posterior), la región frontal posterior y el lóbulo parietal. Los patrones de atrofia que se extienden a regiones frontotemporales o regiones frontoparietales, sobre todo parietal inferior, pueden sugerir una neuropatología TDP-43 o patología EA, respectivamente.

5.1.5. Degeneración lobar frontotemporal-parálisis supranuclear progresiva

La gran mayoría de los casos de DLFT-*psp* responde a una patología tau-4R. El patrón de atrofia involucra fundamentalmente a estructuras subcorticales y del tronco cerebral y no suelen observarse patrones de atrofia focal cortical. Se han descrito algunos signos característicos asociados a la atrofia mesencefálica, como el signo del colibrí en cortes sagitales o el signo de Mickey Mouse en las imágenes axiales, que tienen muy poco valor diagnóstico. Por el contrario, el llamado Índice Parkinson (Magnetic Resonance Parkinson Index -MRPI-), a partir de la medición, manual o semiautomática, de la anchura del pedúnculo cerebeloso superior en el plano coronal, la anchura del pedúnculo cerebeloso medio en el plano sagital y el área del mesencéfalo y de la protuberancia en el plano sagital, ha demostrado que permite discriminar la DLFT-*psp* e incluso la DLFT-*cbs* de otras patologías e identificar las patología tau 4R frente a otras proteinopatías en estos casos.

5.2. Neuroimagen funcional (tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa)

En el caso de las DLFT y sus distintas variantes la neuroimagen funcional de metabolismo mediante PET-FDG, esta adquiere un valor diagnóstico fundamental en los casos en los que la sospecha diagnóstica bien establecida por criterios clínicos no se acompaña de los hallazgos esperados de atrofia focal evidente en la neuroimagen estructural. La PET-FDG tiene un rendimiento superior en cifras de sensibilidad y especificidad que la RM para el diagnóstico de las DLFT y es además especialmente útil en el diagnóstico diferencial entre DLFT y EA, tal como se ha demostrado en diversos trabajos con confirmación diagnóstica anatomopatológica. En los casos de DLFT-*vc*, la PET-FDG enseña zonas de hipometabolismo en regiones anteriores de los lóbulos frontales y temporales predominantemente simétricas (**Figura 6A**). Los casos denominados como fenocopias de la DLFT-*vc*, que muestran cuadros clínicos conductuales que sugieren un síndrome frontal cuyo origen no es neurodegenerativo, muestran resultados normales tanto en la imagen estructural por RM como en la PET-FDG.

Puede ser más complejo el diagnóstico diferencial en los casos de enfermedades psiquiátricas primarias, en los que la proporción de hipometabolismo frontal falsamente positivo puede ser del 40%. La evaluación de los patrones de hipometabolismo es especialmente útil en las variantes afásicas de las DLFT. En los

casos de DLFT-apnf en los que la RM estructural suele ser poco expresiva en cuanto al grado de atrofia focal, la PET-FDG muestra áreas de hipometabolismo cortical de predominio izquierdo en el giro frontal inferior, la ínsula, el giro frontal medio, el giro temporal medio y superior, pero también en los núcleos subcorticales como el caudado o el tálamo. En la DLFT-vs el hipometabolismo sigue una distribución típica en la porción anterior de los polos temporales que suele ser bilateral pero claramente asimétrica (**Figura 6B**). Aparece hipometabolismo en áreas que no se muestran especialmente atroficas en la RM. Las formas de afasia progresiva catalogadas como afasia logopénica tienen como sustrato patológico una EA (de comienzo atípico). En estos casos, en los que el patrón de atrofia perisilviana y parietal inferior es a menudo difícil de apreciar, la PET-FDG ayuda al diagnóstico, al mostrar áreas de hipometabolismo distribuidas en la región posterosuperior del lóbulo temporal y el lóbulo parietal inferior, habitualmente en el lado izquierdo. Por último, la PET-FDG tiene un alto valor de apoyo al diagnóstico en las DLFT-cbs y DLFT-psp en la medida en que, a diferencia de la RM, contribuye a detectar patología en núcleos subcorticales. Junto a áreas de hipometabolismo cortical frontal medial y cingular en la DLFT-psp, la PET-FDG muestra áreas de claro hipometabolismo en ganglios basales, tálamo y mesencéfalo. En la DLFT-cbs el hipometabolismo frontoparietal se acompaña de disminución de la captación de FDG en ganglios basales y tálamo con claro carácter asimétrico.

6. Marcadores de neuroimagen en la enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo y la enfermedad con cuerpos de Lewy

6.1. Neuroimagen estructural

La aportación al diagnóstico de la RM estructural es escasa en el caso de la EP-D o la DCLewy. En general, el grado de atrofia global, incluyendo la ATM, es menor en estas entidades que en la EA. No obstante, dado que un porcentaje alto de pacientes tanto con EP-D como con DCLewy tiene patología EA concomitante, la presencia de ATM no aleja el diagnóstico. En las secuencias de susceptibilidad o T2*, la señal hiperintensa de la región caudal y posterolateral de la pars compacta sustancia negra puede adquirir una morfología característica que se ha dado en llamar el “signo de la cola de golondrina” (*swallow tail sign*), que ha mostrado un alto valor predictivo negativo y buenas cifras de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EP y DCLewy en diversos estudios.

6.2. Neuroimagen funcional

- PET-FDG. La DCLewy muestra patrones de hipometabolismo claramente distintos de los que pueden observarse en la EA. En la DCLewy, el patrón topográfico incluye áreas occipitales, cortezas de asociación visual y áreas parietotemporales posteriores. Un rasgo diferencial adicional es el llamado signo de la “isla cingular”, que hace referencia al hecho de que en la DCLewy el metabolismo del cíngulo posterior está preservado en comparación con el metabolismo del *precuneus*, cosa que no ocurre en la EA.
- Disfunción dopaminérgica. La imagen de transportador de dopamina (DAT) mediante SPECT con ¹²³I-FP-CIT permite visualizar la integridad de las vías dopaminérgicas nigroestriadas y tiene un alto rendimiento para el diagnóstico de la EP y la DCLewy. La disminución de captación del trazador en los

ganglios basales tiene una sensibilidad superior al 85% y una especificidad mayor del 90%. La SPECT con ^{123}I -FP-CIT permite discernir la DCLewy y la EA con alta fiabilidad, pero no aporta valor a la hora de distinguir la DCLewy de la EP-D u otros cuadros que cursan con parkinsonismo.

- Imagen cardíaca con ^{123}I -meta-yodo-benzilguanidina (^{123}I -MIBG). La gammagrafía cardíaca con ^{123}I -MIBG permite estudiar la degeneración de la innervación presináptica simpática en el miocardio y tiene valor diagnóstico en la DCLewy.

Bibliografía

- Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2015 Sep-Oct;34(5):303-13. English, Spanish. [\[Pubmed\]](#)
- Barkhof F, Hazewinkel M, Binnewijzend M, Smithuis R. Dementia - Role of MRI. Radiology Assistant. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
- Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and ^{18}F -FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. Lancet Neurol. 2020 Nov;19(11):951-62. [\[Pubmed\]](#)
- Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: a review. Clin Park Relat Disord. 2019 Aug 30;1:66-71. [\[Pubmed\]](#)
- Ferrando R, Damian A. Brain SPECT as a Biomarker of Neurodegeneration in Dementia in the Era of Molecular Imaging: Still a Valid Option? Front Neurol. 2021 May 10;12:629442. [\[Pubmed\]](#)
- Groot C, Villeneuve S, Smith R, Hansson O, Ossenkoppele R. Tau PET Imaging in Neurodegenerative Disorders. J Nucl Med. 2022 Jun;63(Suppl 1):20S-26S. [\[Pubmed\]](#)
- Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. Brain. 2016 Apr;139(Pt 4):1211-25. [\[Pubmed\]](#)
- Illán-Gala I, Falgàs N, Friedberg A, Castro-Suárez S, Keret O, Rogers N, et al. Diagnostic Utility of Measuring Cerebral Atrophy in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia and Association With Clinical Deterioration. JAMA Netw Open. 2021 Mar 1;4(3):e211290. [\[Pubmed\]](#)

- Illán-Gala I, Nigro S, VandeVrede L, Falgàs N, Heuer HW, Painous C, et al. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Atrophy Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. JAMA Netw Open. 2022 Apr 1;5(4):e229588. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e2217977. [\[Pubmed\]](#)
- Kim J, Jeong M, Stiles WR, Choi HS. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. Int J Mol Sci. 2022 May 28;23(11):6079. [\[Pubmed\]](#)
- Kim J, Jeong M, Stiles WR, Choi HS. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. Int J Mol Sci. 2022 May 28;23(11):6079. [\[Pubmed\]](#)
- Kiyimaz T, Khan Suheb MZ, De Jesús O. Progressive Nonfluent Aphasia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
- Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YA, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2012 Mar;33(3):627.e1-627.e12. [\[Pubmed\]](#)
- Loreto F, Gontsarova A, Scott G, Patel N, Win Z, Carswell C, et al. Visual atrophy rating scales and amyloid PET status in an Alzheimer's disease clinical cohort. Ann Clin Transl Neurol. 2023 Apr;10(4):619-31. [\[Pubmed\]](#)
- Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster NL, Drzezga A. 18F-FDG PET Imaging in Neurodegenerative Dementing Disorders: Insights into Subtype Classification, Emerging Disease Categories, and Mixed Dementia with Copathologies. J Nucl Med. 2022 Jun;63(Suppl 1):2S-12S. Erratum in: J Nucl Med. 2022 Jul;63(7):100-1000. [\[Pubmed\]](#)
- Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia. Semin Neurol. 2013 Sep;33(4):386-416. [\[Pubmed\]](#)
- Roytman M, Chiang GC, Gordon ML, Franceschi AM. Multimodality Imaging in Primary Progressive Aphasia. AJNR Am J Neuroradiol. 2022 Sep;43(9):1230-43. [\[Pubmed\]](#)
- Saito Y, Kamagata K, Wijeratne PA, Andica C, Uchida W, Takabayashi K, et al. Temporal Progression Patterns of Brain Atrophy in Corticobasal Syndrome and Progressive Supranuclear Palsy Revealed by Subtype and Stage Inference (SuStaln). Front Neurol. 2022 Feb 25;13:814768. [\[Pubmed\]](#)
- Schwarz CG. Uses of Human MR and PET Imaging in Research of Neurodegenerative Brain Diseases. Neurotherapeutics. 2021 Apr;18(2):661-72. [\[Pubmed\]](#)
- Shams S, Fällmar D, Schwarz S, Wahlund LO, van Westen D, Hansson O, et al. MRI of the Swallow Tail Sign: A Useful Marker in the Diagnosis of Lewy Body Dementia? AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Sep;38(9):1737-41. [\[Pubmed\]](#)
- Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology. 2002 Jun 25;58(12):1791-800. [\[Pubmed\]](#)
- Van Oostveen WM, de Lange ECM. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. Int J Mol Sci. 2021 Feb 20;22(4):2110. [\[Pubmed\]](#)



- Vemuri P, Decarli C, Duering M. Imaging Markers of Vascular Brain Health: Quantification, Clinical Implications, and Future Directions. Stroke. 2022 Feb;53(2):416-26. [\[Pubmed\]](#)
- Young PNE, Estarellas M, Coomans E, Srikrishna M, Beaumont H, Maass A, et al. Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices. Alzheimers Res Ther. 2020 Apr 27;12(1):49. [\[Pubmed\]](#)
- Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. J Neurol. 2019 Jan;266(1):1-26. [\[Pubmed\]](#)