

IMAGEN EN DEMENCIA

IMAGING IN DEMENTIA

José Luis Ascencio ¹
John Fredy Ochoa ²
Luisa Victoria Londoño ³

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Imagen por resonancia
magnética
Enfermedad de Alzheimer
Demencia frontotemporal
Demencia vascular

KEY WORDS (MeSH)

Magnetic resonance imaging
Alzheimer disease
Frontotemporal dementia
Vascular dementia

RESUMEN

La demencia es un síndrome que incluye alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas que afectan al menos dos dominios, como la memoria, el lenguaje, las habilidades visuoespaciales, las funciones ejecutivas, la personalidad y el comportamiento. Para hablar de demencia, estas alteraciones han de representar una disminución de los niveles funcionales previos e interferir con las funciones sociales y las actividades de la vida diaria. Los estudios de neuroimagen y especialmente la resonancia magnética (RM) hacen parte del estudio inicial de un paciente con un síndrome demencial, debido a que sirve para identificar causas potencialmente reversibles de la demencia, reconocer lesiones vasculares o atrofas focales y, según los hallazgos, poder diferenciar entre los diferentes tipos de demencia. Los avances en el campo de la neuroimagen y el uso de técnicas de neuroimagen funcional y metabólica han permitido encontrar sustratos anatómicos y funcionales, tanto en el envejecimiento normal como en el síndrome demencial avanzado, lo cual ha aportado al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

SUMMARY

Dementia is a syndrome which includes cognitive and neuropsychiatric alterations which affect at least two domains, such as memory, language, visual-spatial abilities, executive functions, personality and behavior. Regarding dementia, all these alterations represent a decrease in the prior functional level of the patient, which interferes with social tasks and daily activities. Neuroimaging techniques, especially MRI, are part of the initial study of a patient with dementia, because it serves to identify potentially reversible causes of dementia, as well as recognize vascular lesions or focal atrophy. It can also differentiate among the different types of dementia, according to the findings. Advances in the field of neuroimaging, and the use of functional neuroimaging techniques and nuclear medicine have enabled to find anatomical and functional substrates, both in the normal aging process and in advanced dementia, which has contributed to the development of new therapeutic options.

Introducción

Los continuos avances en el campo de la imagenología han permitido encontrar sustratos estructurales y funcionales en el encéfalo, no solo en el envejecimiento normal, sino en diferentes procesos neurodegenerativos. Este artículo pretende contextualizar los aportes de diferentes técnicas imagenológicas en el síndrome demencial, especialmente en las tres condiciones más prevalentes: enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DV) y demencia lobar frontotemporal (DLFT)/demencia frontotemporal (DFT).

Técnicas de imagen

El abordaje imagenológico denota tres aspectos: cualitativo, cuantitativo y técnicas funcionales por

neuroimagen avanzada. La valoración cualitativa con tomografía computarizada (TC) y con resonancia magnética (RM) se basa en la inspección visual por parte de un experto. Se recomienda para descartar algunas causas potencialmente reversibles de demencia (menos del 13%), como el hematoma subdural crónico (figura 1), la hidrocefalia, el infarto y las neoplasias (figura 2) (1-3).

La evaluación cuantitativa hace referencia a las técnicas que permiten obtener índices numéricos a partir del posproceso (manipulación computarizada) de imágenes estructurales o funcionales de RM. Comprende la morfometría basada en vóxeles (VBM), la morfometría basada en tensores (TBM), la morfometría basada en deformaciones (DBM) y las técnicas volumétricas.

¹Médico neurorradiólogo, docente de cátedra de Neurorradiología, de la Universidad de Antioquia. Jefe de Resonancia Magnética, Instituto Neurológico de Colombia, Unidad Neuroimagen Funcional, Instituto Neurológico de Colombia. Director en Radiología, Escanografía Neurológica, Medellín, Colombia.

²Ingeniero de sistemas, magister en Ingeniería Bioingeniería, docente de Bioingeniería, Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Universidad de Antioquia, Unidad de Neuroimagen Funcional, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

³Residente de Neurología Clínica Universidad CES, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

Las técnicas de neuroimagen avanzada en RM comprenden la difusión, la perfusión, la susceptibilidad magnética y la RM funcional propiamente dicha (fMRI) (4). Por último, técnicas de medicina nuclear pueden considerarse funcionales, en la medida en que aportan información sobre la perfusión, el metabolismo, la concentración regional de neurotransmisores o el depósito tisular de determinados compuestos.

La VBM compara propiedades de la imagen entre grupos de individuos, por lo general volumen de sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR). El hecho de trabajar solo a partir de diferencias entre grupos implica restricciones prácticas. La TBM y la DBM constituyen un conjunto de herramientas que permiten estudiar la forma del cerebro, partiendo de que es posible conocer cuáles son las deformaciones necesarias para que un cerebro en estudio coincida con una plantilla de referencia. De esta manera, si la VBM permite conocer las diferencias en volumen, las técnicas de TBM y DBM indican cuál es la diferencia de la forma entre grupos de sujetos. Siguiendo esta lógica, es posible que una región con disminución de volumen de sustancia gris deba deformarse más para que coincida con una plantilla de referencia. La diferencia de los dos métodos anteriores es su alcance: el TBM ofrece diferencias locales en tanto que el DBM entrega diferencias globales (5).

La volumetría estima propiedades (espesor cortical, área, volumen, entre otras) de regiones cerebrales definidas por el usuario, a partir de la información contenida en secuencias con información en T1-volumétricas de RM (6). Complementa la capacidad del neurorradiólogo experimentado para detectar patrones de atrofia. Su repetitividad y la posibilidad de practicarla con diferentes equipos y condiciones la convierte en un método adecuado para evaluar cambios longitudinales de manera cuantitativa (7).

Las imágenes de difusión o de *diffusion weighted imaging* (DWI) se obtienen a partir de los principios que rigen el movimiento microscópico del agua libre en los tejidos biológicos (8). Aunque la difusión no es perceptible en la imagen de RM convencional, la manipulación del campo magnético dentro del equipo permite aumentar la sensibilidad para detectar el fenómeno físico. La imagen por tensores de difusión o *diffusion tensor imaging* (DTI) se obtiene por principios similares a los de DWI, y requiere secuencias sensibles a la difusión del agua por lo menos en seis direcciones diferentes (8). Estas direcciones son utilizadas para construir un elemento matemático conocido como *tensor*, que identifica la dirección de máxima difusión del agua en cada punto de la imagen. El DTI evalúa la integridad de los tractos de sustancia blanca, al poner de manifiesto alteraciones que no son identificables con otras modalidades.

Mediante RM es posible valorar la perfusión con la técnica contrastada *dynamic susceptibility contrast-enhanced* (DSCE). Avances recientes en este campo facilitan la obtención de mapas de flujo sanguíneo cerebral, sin necesidad de administrar medio de contraste (gadolinio). Es la llamada técnica de *arterial spin labeling* (ASL).

Las imágenes de susceptibilidad o *susceptibility weighted imaging* (SWI) reflejan un refinamiento especial de la secuencia clásica de gradiente de eco T2 (GRE) y mejoran la sensibilidad a la sangre venosa y el hierro.

La fMRI se obtiene de la relación entre la función y la hemodinámica cerebral: el incremento de la actividad neuronal está acoplado con aumento del flujo y del volumen sanguíneo. La llegada de una mayor cantidad de sangre oxigenada genera un cambio de la señal en la imagen de RM (se incrementa), en un fenómeno conocido como efecto BOLD (*blood-oxygen-level-dependent*). Existen diferentes tareas que

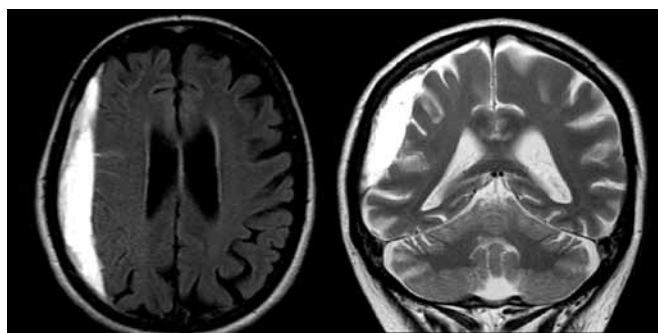


Figura 1. RM cerebral con secuencias FLAIR axial e información en T2 coronal. Paciente de 65 años de edad con síndrome demencial de varias semanas de evolución. Se observa una colección hemática extraaxial frontoparietal derecha, que corresponde a un hematoma subdural subagudo.

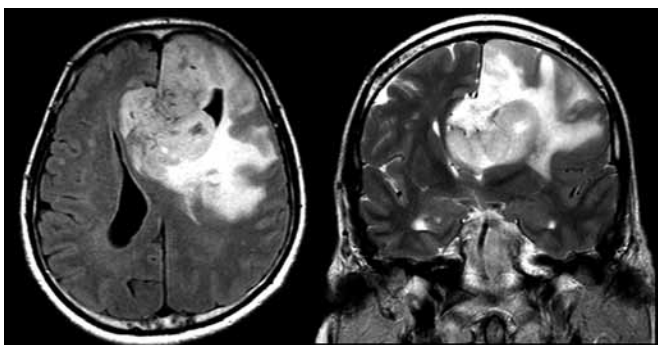


Figura 2. RM cerebral con secuencias FLAIR axial y T2 coronal. Paciente de 60 años con alteración comportamental (síndrome frontal) de tres meses de duración. Existe una masa intraaxial frontal izquierda, con edema vasogénico circundante y signos de herniación subfalcina y uncal, compatible con glioma de alto grado.

permiten evaluar múltiples procesos cognitivos, pero los patrones de activación obtenidos no son del todo comprendidos. Por tanto, el papel del fMRI en el diagnóstico o monitoreo de pacientes con demencia no está suficientemente definido (9).

La fMRI en estado de reposo o rs-fMRI (*“resting state”*) examina los patrones de sincronización temporal en la señal obtenida por efecto BOLD, cuando el paciente no realiza ninguna tarea durante la adquisición de las imágenes. Los diferentes métodos de análisis de la señal informan patrones de activación cerebral reproducibles en condiciones de adquisición variables (10).

El principio de formación de la imagen en medicina nuclear parte de la posibilidad de detectar partículas, producto de un proceso de decaimiento radioactivo, y generadas desde un compuesto (radioisótopo) que se acumula de manera selectiva en distintas regiones del cerebro. Las modalidades en medicina nuclear son la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

La PET utiliza moléculas biológicas activas, en concentraciones micromolares o nanomolares, que han sido marcadas con isótopos emisores de positrones. En PET se detectan las partículas de luz generadas cada vez que un positrón emitido desde el radioisótopo colisiona con un electrón. En demencia se utilizan moléculas que permiten medir el consumo local de glucosa (^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa [FDG]) y otros marcadores imaginológicos que permiten detectar amiloide y diferentes neurotransmisores (11).

En la imagen por SPECT se utilizan radioisótopos que en lugar de emitir un positrón emiten una partícula de luz. Se suelen utilizar dos moléculas: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropileno amina oxima ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -etilcisteinadietilester ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) (12). Estos radioisótopos son pequeños compuestos lipofílicos que tienen la capacidad de atravesar la

barrera hematoencefálica por simple difusión. Una vez dentro del cerebro, la distribución de estas moléculas refleja la perfusión cerebral regional.

La información contenida en las imágenes de perfusión por RM es comparable a la obtenida por HMPAO-SPECT, y en menor medida a la de FDG-PET(9).

Envejecimiento normal

Durante el proceso del envejecimiento normal hay un declive de algunas funciones neurológicas, no solo cognitivas, sino también sensitivas y motoras, y si bien estos cambios pueden estar relacionados con enfermedades sistémicas o neurológicas, pueden observarse también en personas libres de estas patologías.

El término “deterioro de la memoria asociado con la edad” fue introducido en 1986, y se refiere a personas mayores de 50 años de edad con disminución subjetiva de la memoria y alteración en las pruebas de memoria en al menos una desviación estándar por debajo del adulto joven, pero con capacidad intelectual preservada y sin criterios para depresión o demencia. El “deterioro cognitivo asociado con la edad” es el deterioro de la cognición en múltiples dominios (función ejecutiva, lenguaje, memoria...) en relación con individuos jóvenes. En el deterioro cognitivo leve (DCL), a diferencia de los anteriores, este es mayor del esperado para la edad. Sin embargo, hay estudios que demuestran que pacientes que cumplen criterios para deterioro de memoria asociado con la edad tienen tres a cuatro veces mayor riesgo de desarrollar demencia.

El espectro de cambios relacionados de manera normal con el envejecimiento es amplio. Algunos de ellos se superponen con los hallazgos del síndrome demencial (13). Se parte de la base de que el estudio inicial de elección para un paciente con demencia es la imagen estructural por RM (13).

En un estudio in vivo de 465 pacientes normales, utilizando VBM como herramienta de análisis, el grupo de Good demostró la relación lineal de los cambios que sufren SG, la SB y el LCR con la edad. Partiendo de una disminución global de la SG, de la relativa estabilidad de la SB también global y del aumento de LCR (surcos y ventrículos), se encontraron los siguientes patrones regionales:

- SG: Disminución de volumen en giro parietal superior, giros pre- y poscentral, ínsula, opérculo frontal, cíngulo anterior y cerebelo derecho (lóbulo posterior). Disminución del volumen en giro frontal medio izquierdo, giros transversos temporales y plano temporal izquierdo. Preservación relativa del volumen en tálamo lateral, amígdala, hipocampo y corteza entorrinal, en forma bilateral.
- SB: Pérdida relativa de volumen en radiaciones ópticas, región frontal y brazos posteriores de las cápsulas internas. Preservación relativa de volumen en el aspecto posterior de los lóbulos frontales, en el lóbulo temporal derecho y en el cerebelo.
- LCR: Aumento de tamaño de las cisternas quiasmática, supracerebelar y magna, así como del tercer ventrículo, las fisuras silvianas y las fisuras interhemisféricas.

En las diferentes variables anotadas, se encontró que cuando hubo cambios fueron más profundos en el sexo masculino (14). En otro trabajo con VBM, el grupo de Sao Paulo publicó los resultados del análisis de 102 individuos sin demencia de la octava década de la vida. Encontraron pérdida de volumen de SG casi exclusivamente

en hombres en la neocorteza temporal (giros superior y medio), en la corteza prefrontal (dorsomedial derecha y orbitofrontal bilateral) y en la región temporal medial (giro parahipocampal izquierdo y amígdala bilateral) (15).

Aunque la pérdida de volumen es detectable en los adultos jóvenes, su efecto es más pronunciado después de la séptima década de vida. En un estudio con 39 individuos sanos, con un rango de edades entre los 31 y 84 años, se encontró disminución del volumen global del 0,2%/año entre los 30 y 50 años, y del 0,3-0,5%/año entre los 70 y 80 años. La pérdida de sustancia gris más prominente se describió en las cortezas frontales y parietales. El volumen en el lóbulo temporal y el hipocampo también disminuye de manera continua, proceso que se acelera después de los 70 años (16).

Concomitante con la pérdida de volumen tisular se genera la dilatación de los espacios perivasculares. Es un hallazgo visible en la región nucleobasal (figura 3), en la sustancia blanca subcortical y en la interfase mesencéfalo-tálamo, regularmente en el trayecto de vasos perforantes. En términos generales, su diámetro promedio es menor de 3 mm. Cuando el hallazgo es grave y confluyente en la región nucleobasal, recibe el nombre de patrón cribado (puede simular lesiones isquémicas por TC). Obviamente, su identificación en la RM se relaciona de manera proporcional con la potencia del campo magnético del equipo donde se obtiene el estudio (entre 0,2 y 3 teslas).

Existe una alta prevalencia de hiperintensidades de la sustancia blanca (periventricular o no periventricular) en las secuencias de T2/FLAIR, que varían entre el 30 y el 80% de los casos (17). Una forma sencilla y práctica para evaluar estos cambios es la escala de Fazekas: lesiones puntiformes, confluentes iniciales o tempranas, y confluentes difusas (18). Si bien estas hiperintensidades se consideran un marcador de isquemia, las dos primeras categorías pueden no tener mayor repercusión clínica.

El hierro se encuentra en el globo pálido, el núcleo rojo, la sustancia negra, el núcleo dentado, el núcleo subtalámico, el putamen, el caudado y el tálamo, entre los 20 y los 60 años. Los cuatro primeros sitios tienen la mayor concentración tisular del elemento (19). En la RM, este aumento del hierro se observa como una disminución en la intensidad de señal con información en T2, especialmente cuando se utilizan secuencias GRE. Cabe anotar la mayor sensibilidad de detección que sobre ello tienen las recientemente introducidas secuencias de SWI.

Adquiere relevancia la identificación de microhemorragias intraparenquimatosas. Se observan como imágenes puntiformes, con diámetro menor de 10 mm, tanto en las secuencias de GRE como de SWI. Corresponden a depósitos de hemosiderina en las paredes vasculares, probablemente por arterioesclerosis. Su prevalencia en el cerebro normal no excede el 10% (20).

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es neurodegenerativa, en esta se produce una pérdida gradual y progresiva de la memoria episódica, descrita por el paciente o el acompañante, de más de seis meses de duración, y que es evidente en las pruebas neuropsicológicas. Puede encontrarse aislada o estar asociada con deterioro en otros dominios cognitivos, comprometiendo la actividad diaria del paciente. Esta enfermedad afecta a más de 37 millones de personas en el mundo y su incidencia está estrechamente relacionada con la edad; el riesgo se duplica cada cinco años en mayores de 65, y es mayor del 30% en mayores de 85 años.

Entre los diferentes biomarcadores usados en EA, las imágenes estructurales por RM, que tienen como objetivo identificar atrofia regional en estructuras límbicas, constituyen un elemento de análisis importante y se incluyen en los nuevos criterios propuestos por Doubois y colaboradores en 2007 (21).

Aunque se ha descrito pérdida de volumen en zonas como la sustancia innominada, la comisura blanca anterior, el núcleo caudado, el putamen, el tálamo, la amígdala, el fórnix, el cuerpo mamilar y la precuña, el elemento más claramente afectado es la formación hipocampal (figura 4) (22-28). También, puede existir alteración de la señal de la sustancia blanca periventricular (halo liso) en las secuencias con información en T2-FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), incremento del volumen ventricular o aumento de tamaño de las fisuras perhipocampales (29-32).

La identificación de estos hallazgos se realiza por inspección visual (cambios avanzados) o por métodos morfométricos (cambios precoces). Mediante volumetría, se ha relacionado la pérdida de volumen en las regiones frontomediales y temporoparietales con el déficit cognitivo y la subsecuente pérdida de independencia en las labores diarias que experimenta el paciente con EA (33). En un metaanálisis se demostró que la atrofia hipocampal, los cambios en el volumen ventricular y la atrofia generalizada se encuentran entre los cambios más descritos a partir de neuroimágenes como factores predictivos de la progresión del DCL a EA (34).

Se debe enfatizar que la atrofia temporal medial no es exclusiva de EA y se observa en otras enfermedades degenerativas. Por ende, es útil analizar el patrón de atrofia global del cerebro, y sobre todo evaluar su progresión en el tiempo. Además, tener en mente que los pacientes jóvenes o no portadores de APOE4 tienen más atrofia posterior o parietocingular, o que incluso en estado inicial, este hallazgo puede dominar más que el compromiso temporal medial (20).

Utilizando estudios de rs-fMRI, se describe alteración de la red de "modo por defecto" (en inglés, *default-mode*), cuya base anatómica comprende el hipocampo y el cíngulo posterior, junto con la corteza temporoparietal (35).

En la imagen por FDG-PET se pueden apreciar cambios metabólicos en las regiones de asociación temporoparietal con mayor afección de los giros angulares (36). Es posible detectar cambios en la región posterior del cíngulo y en la precuña en fases tempranas de la enfermedad, cuando se utilizan técnicas que permiten comparar a un paciente frente a un grupo control (11,37). Los individuos con DCL que cuenten con una imagen de FDG-PET dentro de los límites normales tendrán una baja progresión de la enfermedad en el límite de un año, incluso si se evidencian déficits graves de memoria en las pruebas neuropsicológicas (38).

Además del estudio del metabolismo mediante FDG-PET, es posible obtener imágenes de la acumulación de placas de β -amiloide (PET de amiloide). El compuesto B de Pittsburg (^{11}C -PiB o [C-11]6-OH-BTA-1 en nomenclatura química) presenta una alta afinidad por el β -amiloide fibrilar (39). Mediante inspección visual, es posible observar retención del ^{11}C -PiB en pacientes con Alzheimer. Las zonas que más retienen el compuesto son la corteza frontal, giro del cíngulo, precuña, cuerpo estriado, corteza parietal y corteza temporal lateral. En los individuos sanos se observa un aumento inespecífico de retención del compuesto ^{11}C -PiB en la sustancia blanca. Otros compuestos se están desarrollando a partir del isótopo del flúor (^{18}F): ^{18}F -Florbetaben, ^{18}F -Flutemetamol, que busca superar el límite de vida media de 20 minutos que ofrece ^{11}C -PiB (40).

Usando imagen PET de amiloide, Small y colaboradores encontraron que la acumulación en las regiones temporal medial y lateral,

posterior del cíngulo, parietal y frontal lateral, permite predecir déficits de memoria a dos años en sujetos con envejecimiento normal y DCL.

El mismo estudio mostró que para los sujetos con DCL, la acumulación en las regiones frontales y parietales permite predecir cuáles desarrollarán EA en los siguientes dos años (41).

Demencia vascular

Inicialmente, la demencia vascular se describía como secuela de infartos recurrentes. Sin embargo, en la actualidad el término más apropiado es el de deterioro cognitivo vascular (DCV), que se refiere a todas las causas de enfermedad cerebrovascular, incluyendo factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus, aterosclerosis, que resultan en un daño cerebral que lleva a deterioro cognitivo, desde el DCL, hasta la demencia por ataque isquémico transitorio, infartos silentes, infartos estratégicos, lesiones de sustancia blanca, infartos lacunares o ictus hemorrágico. Su prevalencia es de 1,2-4,2% en mayores de 65 años, y su incidencia aumenta con la edad. Es igual en hombres y mujeres.

Para su diagnóstico se han propuesto diferentes criterios (escala isquémica de Hachinski, escala isquémica de Rosen, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, CIE-10, ADDTC [State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers] y NINDS-AIREN [National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences]), todos ellos basados en dos factores: demostrar el deterioro cognitivo por evaluación neuropsicológica y la historia de ictus, por clínica o por neuroimagen (figura 5) (2,42).

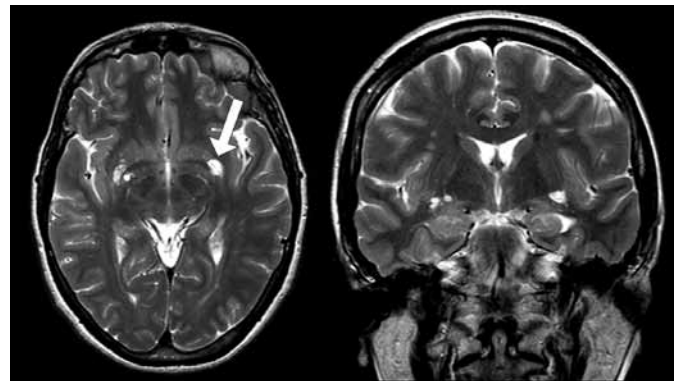


Figura 3. RM cerebral con secuencias con información en T2 axial y coronal. Dilatación de espacios periventriculares en la región nucleobasal. Se debe anotar la presencia de una estructura vascular central (flecha)..

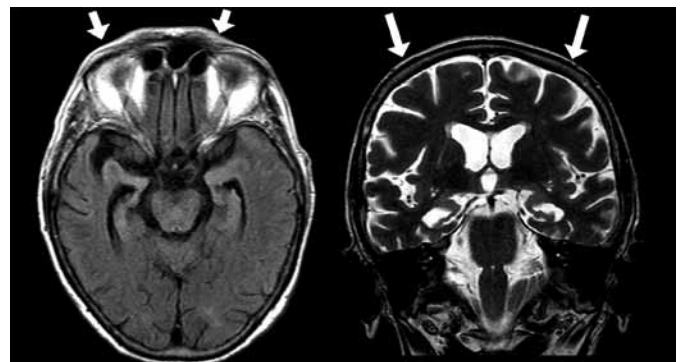


Figura 4. RM cerebral con secuencias FLAIR axial e información en T2 coronal. Pérdida de volumen en el aspecto medial de los lóbulos temporales en un paciente de 72 años con enfermedad de Alzheimer. Nótese el grado severo de atrofia hipocampal de predominio derecho.

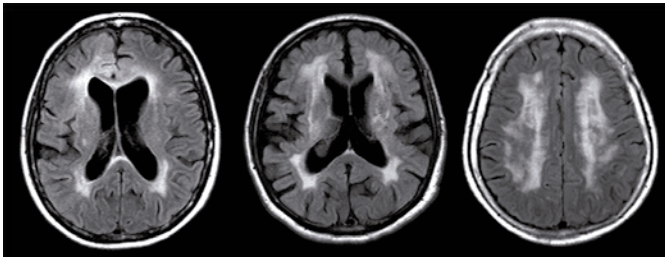


Figura 5. RM cerebral con secuencias FLAIR axial. Paciente de 63 años con demencia vascular asociada con leucoencefalopatía confluyente grave.

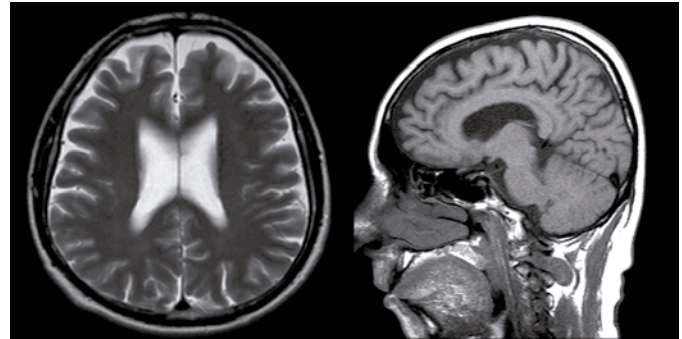


Figura 6. RM cerebral con secuencias con información en T2 axial y T1 sagital. Se demuestra atrofia frontal en un paciente de 60 años demencia frontotemporal.

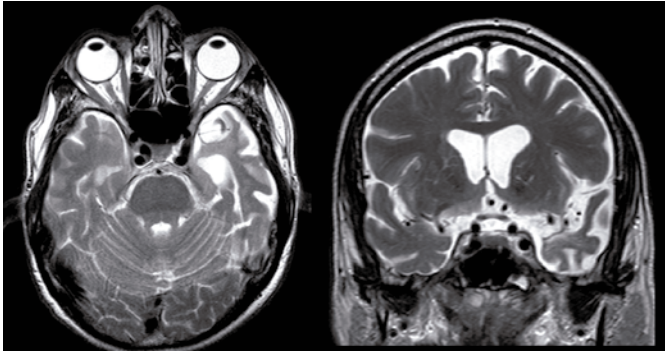


Figura 7. RM cerebral con secuencias con información en T2 axial y coronal. Existe atrofia temporal anterior e inferior izquierda en un paciente de 57 años con afasia progresiva primaria, variante semántica.

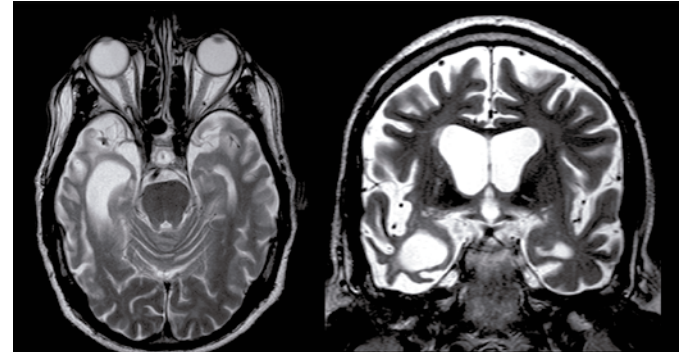


Figura 8. RM cerebral con secuencias con información en T2 axial y coronal. Atrofia temporal anterior e inferior derecha como un caso probable de afasia progresiva primaria, variante semántica de variedad derecha

En el 2003 se publicó la definición operacional de DCV, con inclusión de elementos imaginológicos por RM (43). Comprende dos tipos de criterios; a saber:

1. Topográficos
 - a. Ictus isquémico de gran vaso (cerebral anterior, cerebral posterior, áreas de asociación de la cerebral media o territorios limítrofes).
 - b. Enfermedad de vaso pequeño (ictus lacunar o lesiones de sustancia blanca, ambas mayores de 2 mm de diámetro).
2. Gravedad (ictus de gran vaso en el hemisferio dominante o con compromiso bilateral, extensión de la leucoencefalopatía confluyente).

No obstante, se considera que estos criterios son complejos, poco prácticos y solo reproducibles por lectores expertos. Cuando se pretende interpretar los cambios vasculares por imagen, se debe tener en mente que un patrón de compromiso periventricular en estado inicial puede ser difícilmente diferenciable de los cambios normales de la sustancia blanca durante el envejecimiento (hiperintensidad con información en T2-FLAIR).

En este contexto, es vital la valoración de la anatomía vascular intracranial con secuencias de angio-RM obtenidas con técnica TOF (*time of flight*), y la presencia de microhemorragias secundarias a lipohialinosis o angiopatía amiloide, utilizando secuencias GRE o de SWI.

Degeneración lobar frontotemporal/Demencia frontotemporal

DLFT es un término patológico que comprende varios síndromes clínicos, caracterizados por alteración del comportamiento, del lenguaje

y de la función motora, que conforman la demencia más común en personas menores de 60 años. Hasta hace poco, el término clínico de DFT se utilizaba para describir la variante comportamental (vcDFT) y las afasias primarias progresivas (APP), que a su vez comprenden la forma no fluente (vnfAPP) y la variante semántica (vsAPP). Sin embargo, está demostrada la superposición de estas entidades con otros tres síndromes: enfermedad de motoneurona (ENM), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y síndrome corticobasal (SCB) (44).

Como hallazgo imaginológico general común se encuentra la atrofia de los lóbulos frontales y de los lóbulos temporales, elemento identificable en secuencias coronales ponderadas con información en T1 o axiales ponderadas con información en T2/FLAIR (figura 6).

En una serie de 22 pacientes con DFT, no clasificados por sus variantes, Kitagaki y colaboradores (45) encontraron un aumento de la señal en la sustancia blanca para las secuencias con información en T2 y de densidad de protones. En el mismo estudio se utilizó un número igual de individuos sanos y de pacientes con AD; así, el aumento de la señal en la sustancia blanca frontotemporal es un signo diagnóstico que permite distinguir los sujetos con DFT de los sujetos en los otros dos grupos estudiados.

La atrofia frontotemporal de la vcDFT sigue un gradiente antero-posterior, y aunque puede ser bilateral, por lo general es asimétrica. Las primeras regiones afectadas son las cortezas orbitofrontal e interhemisférica. Existe compromiso temporal medial, pero de predominio anterior (amígdala) (20).

En vnfAPP hay especial atrofia perisilviana izquierda, con lesión frontoinsular, así como temporal superior y parietal inferior (20). Por otra parte, la atrofia temporal anterior (polo) e inferior (giro fusiforme) del lado izquierdo es característica de la vsAPP (figura 7). La pérdida

Tabla 1. Resumen de hallazgos

	Alteraciones estructurales	Alteraciones funcionales
Envejecimiento normal	Disminución global SG Aumento del LCR Aumento de espacios perivasculares Aceleración de la pérdida de volumen en el lóbulo temporal e hipocampo después de los 70 años	Depósitos de hierro visibles por SWI en globo pálido, núcleo rojo, sustancia negra, núcleo dentado
EA	Disminución del volumen del hipocampo, cambios en el volumen ventricular y atrofia generalizada	Cambios metabólicos por FDG-PET en región temporoparietal, con mayor contraste en los giros angulares Retención de ¹¹ C-PiB en la corteza frontal, giro del cíngulo, precuña, cuerpo estriado, corteza parietal y temporal lateral
DFT vcDFT	Atrofia anteroposterior asimétrica con primera aparición en la corteza orbitofrontal e interhemisférica Compromiso de la amígdala	Hipometabolismo en PET o hipoperfusión por ASL en relación con la zona de atrofia
DFT vnfAPP	Atrofia frontoinsular, temporal superior y parietal inferior	Hipometabolismo en PET o hipoperfusión por ASL en relación con la zona de atrofia
DFT vsAPP	Atrofia asimétrica del polo temporal, giro fusiforme y región amigdalohipocampal	Hipometabolismo en PET o hipoperfusión por ASL en relación con la zona de atrofia
DFT logopénica	Atrofia asimétrica con predominio en corteza temporal posterior izquierda y región inferior del lóbulo parietal con posterior afectación del cíngulo posterior y regiones temporales anteriores, incluido el hipocampo	Similar al patrón en EA

Abreviaturas: sustancia gris (SG), líquido cefalorraquídeo (LCR), enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT), variante comportamental de la demencia frontotemporal (vcDFT), afasia progresiva primara variante no fluente (vnfAPP), afasia progresiva primaria variante semántica (vsAPP).

de volumen amigdalohipocampal también es asimétrica y guarda un gradiente anteroposterior (20). No obstante, también está descrita una variante derecha de vsAPP, donde la atrofia es temporal anterior derecha (polo, amígdala, hipocampo anterior y giro fusiforme anterior) (figura 8) (46).

En cuanto a los síndromes de superposición, la herramienta de VBM ha demostrado que:

- La PSP se asocia con atrofia del mesencéfalo, del puente, del tálamo y del estriado (47).
- En el SCB se observa atrofia en la corteza prefrontal, en el estriado y en el tallo cerebral (48).

Cabe destacar que los elementos estructurales demostrados por RM pueden ser demostrados en imágenes funcionales de perfusión por RM (ASL), de SPECT o de PET, bien sea en términos de hipoperfusión o de hipometabolismo (20,49).

Los estudios de FDG-PET muestran alteraciones en el consumo de la glucosa en la corteza frontal, de manera especial en la corteza frontomedial (50). El predominio de la alteración frontal permite diferenciar pacientes con DFT de aquellos con EA. Las regiones frontolaterales y temporales anteriores también se encuentran alteradas de manera asimétrica; la asimetría está relacionada con los síntomas clínicos de afasia o déficits de la memoria semántica (51). Aunque hay regiones de alteración que coinciden en EA y DFT, la técnica de FDG-PET permite diferenciar una enfermedad de la otra con una sensibilidad y especificidad del 85% (52). Por su parte, en la imagen de SPECT se aprecia hipoperfusión en la región frontal y temporal anterior como factores con alta relación con DFT (53).

Dada la variabilidad temporal y espacial que se puede encontrar entre los datos estructurales y funcionales obtenidos por RM, cabe la

posibilidad de practicar análisis multimodal para potenciar el resultado. Un ejemplo claro se demuestra entre morfometría tipo DBM y perfusión ASL (54,55).

En cuanto a técnicas cuantitativas estructurales, la volumetría del lóbulo frontal clasificó un 93% de sujetos con DFT respecto a un grupo control (56). La disminución en el tamaño del hipocampo y la amígdala izquierda ayudó a distinguir pacientes con la variante semántica, de pacientes con la variante comportamental (57). Herramientas del mismo tipo también han ayudado a discriminar diferentes patrones de atrofia en poblaciones con DFT esporádicos, así como con mutaciones en el gen C9ORF72, gen de la proteína asociada con los microtúbulos tau y gen de la progranulina (58).

Una variante discutida dentro de las DFT es la variante logopénica, ya que por los hallazgos post mórtem y los estudios de PET de amiloide parece estar más asociada con la EA (59). Los estudios de RM muestran un patrón de atrofia asimétrica con predominio en la corteza temporal posterior izquierda y la región inferior del lóbulo parietal. A medida que el patrón de atrofia avanza, afecta el cíngulo posterior y las regiones anteriores del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo (19).

La rs-fMRI ha demostrado que dentro de las redes de conectividad intrínseca los pacientes con vcDFT tienen alteración de la red de la relevancia (*salience*, en inglés), cuyo sustrato anatómico está en la corteza del cíngulo anterior, en la frontoínsula, en la amígdala y en el estriado (35). Esta red de la relevancia es diferente, pero no independiente de la red de control ejecutivo (60). La tabla 1 resume algunos de los hallazgos presentados en los capítulos anteriores.

Consideraciones futuras

La implementación en el futuro de la RM de campo ultraalto (mayor a 3 teslas) facilitará la obtención de detalles anatómicos en la escala microscópica, elemento fundamental en la valoración de

estructuras como el hipocampo (61). Por ejemplo, se ha descrito que la reducción del espesor de la región CA1 del hipocampo discrimina pacientes con EA de sujetos control (62). Una disminución de la región CA1 y del subículo también está presente en los pacientes con EA respecto a pacientes con otras demencias (63). Vale la pena mencionar que a la fecha operan en el mundo poco más de 50 equipos de 7 teslas, por lo general en el ámbito de la investigación (64).

En ese orden de ideas, el refinamiento de las ciencias computacionales facilitará el análisis rutinario, rápido y detallado de estudios imaginológicos estructurales o funcionales, tanto en poblaciones como en casos individuales.

En el futuro, la imagen PET de amiloide se encontrará disponible para complementar la evolución clínica y ayudar en la selección de pacientes para las terapias que se encuentren disponibles. El FDG-PET y la valoración cuantitativa de RM servirán para definir los patrones de evolución de los pacientes. En EA será necesario encontrar otras moléculas marcadoras que puedan dar cuenta de distintos procesos importantes en la patogénesis: medición de β -amilode soluble, proteína tau, acetilcolina e inflamación cerebral (65).

Aunque algunos autores han cuestionado las grandes inversiones de dinero necesarias para practicar estudios de neuroimagen en poblaciones con demencia, se coincide en que muchas de las herramientas exploradas terminarán por alcanzar una aplicación clínica; un buen ejemplo es el PET de amiloide (66). También, es importante tener en cuenta que todas estas investigaciones no solo ofrecen información sobre la manera como una enfermedad neurodegenerativa afecta la funcionalidad de un paciente, sino que generan nuevas hipótesis sobre la estructura y la función de los circuitos cerebrales en individuos sanos (67).

Referencias

- Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med.* 1988;109:476-86.
- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med.* 1996;335:330-6.
- Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med.* 2000;160:2855-62.
- Ascencio JL, Arbeláez AI, Londoño AC. Resonancia magnética funcional. *Acta Neurol Colomb.* 2006;22:66-7.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry, the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6 Pt 1):805-21.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:11050-5.
- Han X, Jovicich J, Salat D, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage.* 2006;32:180-94.
- Cercignani M, Horsfield MA. The physical basis of diffusion-weighted MRI. *J Neurol Sci.* 2001;186(Suppl 1):S11-4.
- Tartaglia MC, Rosen HJ, Miller BL. Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics.* 2011;8:82-92.
- Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol.* 2010;103:297-321.
- Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol.* 2007;80(Suppl 2):S160-7.
- Pimlott SL, Ebmeier KP. SPECT imaging in dementia. *Br J Radiol.* 2007;80(Suppl 2):S153-9.
- Vernooij MW, Smits M. Structural neuroimaging in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22:33-55.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001;14(1 Pt 1):21-36.
- Curciati PK, Tamashiro JH, Squarzoni P, et al. Brain structural variability due to aging and gender in cognitively healthy Elders: results from the Sao Paulo Ageing and Health study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1850-6.
- Scahill RI, Frost C, Jenkins R, et al. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 2003;60:989-94.
- Wahlund LO, Agartz I, Almqvist O, et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology.* 1990;174(3 Pt 1):675-9.
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* 1993;43:1683-9.
- Drayer BP. Imaging of the aging brain. Part I. Normal findings. *Radiology.* 1988;166:785-96.
- Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, et al. Neuroimaging in dementia. Berlin: Springer; 2011.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.
- Hanyu H, Asano T, Sakurai H, et al. MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:27-32.
- Moon W-J, Kim H-J, Roh HG, et al. Atrophy measurement of the anterior commissure and substantia innominata with 3T high-resolution MR imaging: does the measurement differ for patients with frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease and for healthy subjects? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1308-13.
- Madsen SK, Ho AJ, Hua X, et al. 3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. *Neurobiol. Aging.* 2010;31:1312-25.
- Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, et al. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 2011;194:7-13.
- Copenhaver BR, Rabin LA, Saykin AJ, et al. The fornix and mammillary bodies in older adults with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive complaints: a volumetric MRI study. *Psychiatry Res.* 2006;147:93-103.
- Karas G, Scheltens P, Rombouts S, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology.* 2007;49:967-76.
- Toga AW. The clinical value of large neuroimaging data sets in Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22:107-118.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:351-6.
- Sureka J, Jakkani RK. Clinico-radiological spectrum of bilateral temporal lobe hyperintensity: a retrospective review. *Br J Radiol.* [internet]. 2012 [citado: 12 de Julio de 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422381>
- Néstor SM, Rupsingh R, Borrie M, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain.* 2008;131(Pt 9):2443-54.
- Holodny AI, George AE, Golomb J, et al. The perihippocampal fissures: normal anatomy and disease states. *Radiographics.* 1998;18:653-65.
- Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Neural correlates of impaired functional independence in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19:517-27.
- Drago V, Babiloni C, Bartrés-Faz D, et al. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(Suppl 3):159-99.
- Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133(Pt 5):1352-67.
- Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 2002;17:302-16.
- Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med.* 2001;42:548-57.
- Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005;46:1625-32.
- Lockhart A, Ye L, Judd DB, et al. Evidence for the presence of three distinct binding sites for the thioflavin T class of Alzheimer's disease PET imaging agents on beta-amyloid peptide fibrils. *J Biol Chem.* 2005;280:7677-84.
- Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging. *J Nucl Med.* 2011;52:1733-40.
- Small GW, Siddarth P, Kepe V, et al. Prediction of cognitive decline by positron emission tomography of brain amyloid and tau. *Arch Neurol.* 2012;69:215-22.
- Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, et al. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20:150-61.
- van Straaten ECW, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke.* 2003;34:1907-12.
- Tartaglia MC. Frontotemporal lobar degeneration: new understanding brings new approaches. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22:83-97.
- Kitagaki H, Mori E, Hirono N, et al. Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:367-78.
- Gorno-Tempini ML, Rankin KP, Woolley JD, et al. Cognitive and behavioral profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex.* 2004;40:631-44.
- Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 2006;63:81-6.
- Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011;70:327-40.
- Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology.* 2006;67:1215-20.

50. Salmon E, Garraux G, Delbeuck X, et al. Predominant ventromedial frontopolar metabolic impairment in frontotemporal dementia. *Neuroimage*. 2003;20:435-40.
51. Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, et al. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol. Aging*. 2004;25:1051-6.
52. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2616-35.
53. Vitali P, Migliaccio R, Agosta F, et al. Neuroimaging in dementia. *Semin Neurol*. 2008;28:467-83.
54. Shimizu S, Zhang Y, Laxamana J, et al. Concordance and discordance between brain perfusion and atrophy in frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav*. 2010;4:46-54.
55. Tosun D, Rosen H, Miller BL, et al. MRI patterns of atrophy and hypoperfusion associations across brain regions in frontotemporal dementia. *Neuroimage*. 2012;59:2098-109.
56. Fukui T, Kertesz A. Volumetric study of lobar atrophy in Pick complex and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2000;174:111-21.
57. Barnes J, Whitwell JL, Frost C, et al. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch. Neurol*. 2006;63:1434-9.
58. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*. 2012;135(Pt 3):794-806.
59. Henry ML, Gorno-Tempini ML. The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:633-7.
60. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27:2349-56.
61. Prudent V, Kumar A, Liu S, et al. Human hippocampal subfields in young adults at 7.0 T: feasibility of imaging. *Radiology*. 2010;254:900-6.
62. Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE, et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology*. 2010;75:1381-7.
63. Firbank MJ, Blamire AM, Teodorczuk A, et al. High resolution imaging of the medial temporal lobe in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:1129-40.
64. Li T-Q, Wahlund L-O. The search for neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease with advanced MRI techniques. *Acta Radiol*. 2011;52:211-22.
65. Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol*. 2009;21:117-28.
66. Ritchie CW, Ames D, Burke JR, et al. An international perspective on advanced neuroimaging: cometh the hour or ivory tower? *Int Psychogeriatr*. 2011;23(Suppl 2):S58-64.
67. Ebmeier KP, Filippini N, Heise V, et al. Other magnetic resonance imaging techniques. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(Suppl 2):S50-7.

Correspondencia

José Luis Ascencio
Instituto Neurológico de Colombia
Calle 55 N.º 46-36.
Medellín, Colombia
jotaascencio@yahoo.com

Recibido para evaluación: 11 de septiembre de 2012

Aceptado para publicación: 12 de febrero de 2013