

**APORTE ADICIONAL DEL PET/CT CON ^{11}C -PIB SOBRE EL ^{18}F -FDG EN
PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO**

Fabiola Portugal

Andres Damian

Nicolás Niell

Adriana Quagliata

Karina Bayardo

Pablo Duarte

Rodolfo Ferrando

Centro Uruguayo de Imagen Molecular CUDIM

Dirección: Avenida Dr. Americo Ricaldoni 2010, Montevideo, Uruguay

Correo del autor: fabiolaportugal@outlook.com

Profesión del autor: Médico – Posgrado de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular

Resumen (150 palabras)

El objetivo de este trabajo fue valorar el aporte y contribución adicional del PET/CT con ^{11}C -PIB (PIB) sobre el PET/CT con ^{18}F -FDG (FDG) en el diagnóstico de pacientes con deterioro cognitivo. Se realizó un estudio retrospectivo de 196 pacientes con deterioro cognitivo estudiados por FDG y PIB. El FDG cambió el diagnóstico de base en 51% de los pacientes, mientras que el PIB lo cambió en 42%. En 87% de los pacientes el resultado del PIB fue concordante con el FDG. Los casos de discordancia incluyeron pacientes con patrón metabólico de EA y PIB negativo y pacientes sin patrón específico de enfermedad neurodegenerativa con PIB positivo. Estos hallazgos podrían ser de relevancia en la implementación de algoritmos diagnósticos más costo-efectivos.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, PET/CT, ^{18}F -FDG, ^{11}C -PIB, Enfermedad de Alzheimer, amiloide, neurodegenerativo, demencia, neuroimágenes.

Abstract

The aim of this study was to assess the contribution of ^{11}C -PIB PET over ^{18}F -FDG PET in the diagnosis of patients with cognitive impairment. We conducted a retrospective study of 196 patients with cognitive impairment evaluated with FDG and PIB. The change in baseline diagnosis was 51% and 42% for FDG and PIB respectively. In 87% of the patients, PIB diagnosis was consistent with FDG diagnosis. Discordant cases included patients with a metabolic pattern of AD and negative PIB and patients without a specific pattern of neurodegenerative disease and a positive PIB study. These results may have an impact in the implementation of cost-effective diagnostic algorithms.

Keywords: Cognitive impairment, PET/CT, ^{18}F -FDG, ^{11}C -PIB, Alzheimer Disease, amyloid, neurodegenerative, dementia, neuroimages.

INTRODUCCIÓN

El aumento esperado en la prevalencia de las demencias constituye un problema relevante para los sistemas de salud en general, con un impacto particularmente significativo en los países de Latinoamérica. Es necesario estudiar el aporte clínico y la utilización de los biomarcadores en la región, con el objetivo de optimizar su uso en los algoritmos diagnósticos de pacientes con deterioro cognitivo (1)

El aporte clínico del PET con ^{18}F -FDG (FDG) y con ^{11}C -PIB (PIB) con en el diagnóstico de pacientes con deterioro cognitivo ha sido estudiado previamente (2,3). Si bien existen varios trabajos que han evaluado el rendimiento clínico de estos estudios en pacientes con deterioro cognitivo, todavía son escasos los reportes acerca del valor adicional del PIB sobre del FDG en pacientes en lo que se aplica el protocolo de valoración combinado con ambos radiofármacos (4).

Este estudio tiene por objetivo valorar el aporte adicional del PIB sobre el FDG y la contribución de ambos por separado al diagnóstico de pacientes con deterioro cognitivo de causa no aclarada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 196 pacientes que acudieron al Centro Uruguayo de Imagen Molecular (CUDIM) para realizarse estudios PET con FDG y PIB. Todos los pacientes fueron valorados previamente por neurólogo y contaban con la paraclínica básica, estudio neuropsicológico y estudios de imagen estructural (TC o RM), persistiendo dudas acerca de la causa del deterioro cognitivo luego de la valoración inicial. La edad promedio de los pacientes fue de 65.5 años (rango 45-87 años), 108 (55%) eran mujeres. La **tabla 1** resume los datos demográficos de los pacientes.

Tabla 1: Características demográficas

n=196			
Edad (promedio, DE, rango)	65.5	4.94	45-87
Género femenino (n, %)	108	55%	
Planteo clínico de base (n, %)			
EA	168	86%	
No EA	28	14%	

EA, Enfermedad de Alzheimer.

Adquisición de las Imágenes

Los estudios FDG y PIB se realizaron en días separados, en dos cámaras PET/CT con CT de 16 y 64 cortes. Para el estudio con FDG se solicitó a los pacientes evitar el consumo de té, café, alcohol y nicotina, además de un ayuno de 6 horas. Las imágenes se adquirieron siempre y cuando los pacientes presentaran niveles sanguíneos de glucosa por debajo de los 180 mg/dL. Los pacientes recibieron una inyección intravenosa de 3.0 MBq/Kg de FDG y fueron dispuestos en una habitación tranquila sin estímulos externos. Cuarenta minutos más tarde, los pacientes fueron posicionados en la cámara, se realizó la adquisición de un estudio CT de baja dosis de radiación para la corrección de atenuación y correlación anatómica y posteriormente se adquirió un estudio PET durante 20 minutos (cuatro ventanas temporales de 5 minutos cada una). La reconstrucción tomográfica se realizó con el algoritmo ordered subsets expectation maximization (OSEM VUEPOINT, 2 iteraciones, 24 subsets), matriz 128 x 128, sin filtro del eje z, posfiltrado 3.3, diámetro 25.

Para los estudios con PIB, los pacientes fueron posicionados en la cámara y se obtuvieron imágenes CT de baja dosis; se adquirieron imágenes dinámicas PET en 3D después de la administración intravenosa de 4,0 MBq/Kg de ¹¹C-PIB. Las imágenes se reconstruyeron por OSEM VUEPOINT, 2 iteraciones, 24 subsets, matriz 128 x 128, filtro del eje Z estándar, posfiltrado 2,1, diámetro 25.

Análisis de las imágenes

Las imágenes fueron evaluadas e interpretadas por al menos dos médicos nucleares experimentados en el área. En el caso de los estudios con FDG, se describieron los patrones metabólicos de acuerdo con lo reportado previamente (Ferrando, Damian 2021; Schöll et al. 2014) (6,7). Brevemente, el hipometabolismo de la corteza parietotemporal y el giro cingulado posterior con la preservación de la corteza sensitivo motora y occipital, los ganglios basales y el cerebelo fue reportado como enfermedad de Alzheimer (EA), el hipometabolismo frontal y temporal como demencia frontotemporal (DFT), el hipometabolismo parietal posterior y occipital como enfermedad por cuerpos de Lewy (ECL), el hipometabolismo temporoparietal izquierdo como afasia progresiva primaria variante logopénica (APPL), el hipometabolismo frontal, parietal y gangliobasal asimétrico como degeneración corticobasal y el hipometabolismo en el territorio vascular afectado como demencia vascular (6). Si los patrones anteriormente descritos no se visualizaban, el estudio fue reportado sin enfermedad neurodegenerativa. El estudio con PIB fue reportado como positivo o negativo en función de la presencia o ausencia de captación a nivel cortical.

Análisis de los Datos

El diagnóstico de base por el que fueron referidos los pacientes fue clasificado como asociado o no a patología amiloide siguiendo criterios descriptos previamente en la literatura (Rabinovici et al. 2019; Damian et al. 2021) (10,11). Los pacientes con sospecha clínica de EA, angiopatía amiloide, afasia

progresiva primaria variable logopéica y enfermedad de cuerpos Lewy fueron clasificados como patología amiloide (8). Aquellos pacientes referidos por atrofia multisistémica, demencia frontotemporal, demencia Parkinson, demencia rápidamente progresiva, demencia semántica y otros fueron catalogados como patología no amiloide. Se evaluaron los resultados del FDG y PIB por separado y el cambio de cada uno con respecto a los diagnósticos de base por los que habían sido referidos. Se estudió la concordancia/discordancia entre ambos estudios, evaluando las situaciones clínicas específicas de aporte adicional de los estudios PIB sobre el FDG (5).

RESULTADOS

Diagnóstico de base

Del total de pacientes estudiados 168 (86%) tenían un diagnóstico de base relacionado con patología amiloide (EA, ECL, angiopatía amiloide [AA], APPL) y 28 (14%) habían sido referidos por patología no amiloide (DFT, demencia Parkinson, atrofia multisistémica, demencia rápidamente progresiva, demencia semántica y otros). La **Tabla 2** resume los diagnósticos de base por lo que fueron referidos los pacientes.

Impacto del PET en el diagnóstico de base

Tabla 2: Planteo clínico de base - Clasificación Amiloide/No amiloide

n=196		
Amiloide	n	%
EA	156	80,0
ECL	9	4,5
AA	2	1,0
APPL	1	0,5
No Amiloide		
DFT	16	8,0
DP	4	2,0
DRP	2	1,0
AMS	1	0,5
DS	1	0,5
Otros	4	2,0

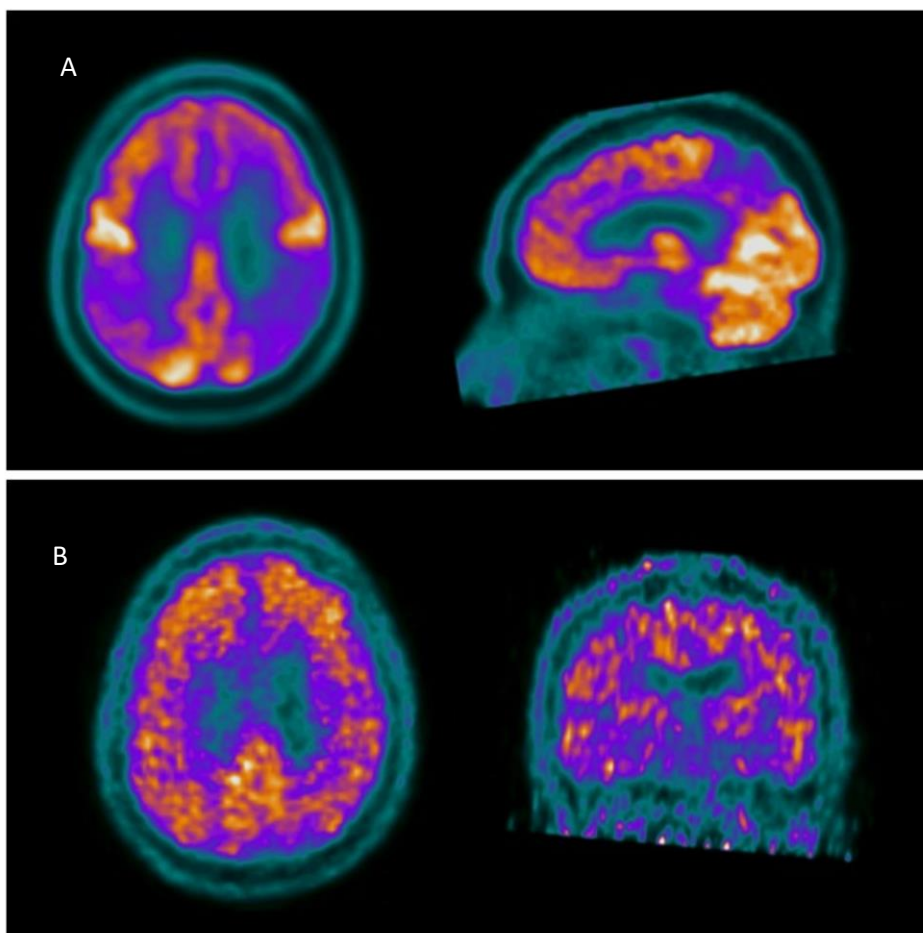
EA, Enfermedad de Alzheimer; ECL, enfermedad de cuerpos de Lewy; AA, angiopatía amiloide; APPL afasia primaria progresiva variante logopéica; DFT, demencia frontotemporal; DP, demencia Parkinson; DRP, demencia rápidamente progresiva; AMS, atrofia multisistémica; DS, demencia semántica.

El estudio con FDG determinó un cambio en el diagnóstico de base en 100 pacientes (51%), confirmando el planteo inicial en 96 (49%). A partir de los resultados obtenidos con el FDG, 108 pacientes (55%) fueron orientados hacia el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa tipo EA, 38 pacientes (19%) hacia enfermedad neurodegenerativa tipo no EA (DFT, parkinsonismo atípico, otros) y 50 pacientes (26%) hacia una causa no degenerativa.

El estudio con PIB generó un cambio en el diagnóstico de base en 81 pacientes (42%) y confirmó el planteo clínico inicial en 115 pacientes (58%). El 56% del

total de pacientes fueron PIB positivos y 44% fueron PIB negativos, confirmando o descartando la asociación a patología amiloide respectivamente. En la **figura 1** se ejemplifica un paciente con un planteo de afasia progresiva no fluente, en el cual el tanto el FDG como el PIB cambiaron el diagnóstico de base.

Figura 1. Paciente masculino de 68 años con síntomas de afasia primaria progresiva no fluente.



El PET con ^{18}F -FDG (**A.** cortes axial y sagital), muestra hipometabolismo parietal posterior y en cíngulo posterior sugestivo de EA. En el PET con ^{11}C -PIB (**B.** cortes axial y coronal), se confirman los depósitos de amiloide.

Concordancia entre el FDG y el PIB

En el caso de los pacientes clasificados como EA a partir del estudio con FDG (108 pacientes), se evidenció que 94 de ellos (87%) obtuvieron un resultado positivo en el PIB y 14 (13%) un resultado negativo. En contraparte, aquellos pacientes clasificados dentro del grupo de las enfermedades neurodegenerativas no EA a partir del FDG (88 pacientes), se observó que 6 (19%) resultaron con un PIB positivo aunque concordante con el resultado del FDG (3 con ECL, 2 con APPL y 1 con AA); los 26 pacientes restantes resultaron negativos.

El PIB modificó el diagnóstico a partir del FDG en 23 pacientes (13%). De estos, 14 pacientes (61%) presentaron un patrón metabólico neurodegenerativo tipo EA, pero un PIB negativo, mientras que en los 9 pacientes restantes (39%) no se observó un patrón metabólico típico de enfermedad neurodegenerativa, pero presentaron un estudio PIB positivo.

CONCLUSIONES

El presente estudio permitió evidenciar el impacto clínico del PET con FDG y PIB en términos del cambio en el diagnóstico de base en pacientes con deterioro cognitivo. Además, se valoró la concordancia/discordancia de los resultados de los estudios FDG y PIB, describiendo situaciones clínicas específicas en las que este último aportó información de utilidad para establecer las entidades clínicas subyacentes al deterioro cognitivo (9,10)

En más de la mitad de los casos, el estudio con FDG determinó un cambio en el diagnóstico de base, obteniéndose similares resultados a los estudiados por otros autores (8). La importancia del FDG como parte del diagnóstico del deterioro cognitivo ha sido previamente estudiada en la literatura, demostrando un aporte significativo frente a la evaluación clínica (11,12).

En nuestra serie, el PIB modificó el diagnóstico en cerca de la mitad de los pacientes estudiados, aunque su principal contribución se dio en la confirmación diagnóstica del planteo clínico inicial. En investigaciones previas, el uso del PET con amiloide se asoció con cambios en el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes (8); sin embargo, también se demostró que quienes más pueden beneficiarse de este estudio son aquellos pacientes con dilemas diagnósticos (11,13).

Se evidenció una alta concordancia entre los estudios FDG y PIB. La visualización de depósitos de amiloide en más de 85% de los pacientes clasificados como EA por el FDG, indica que este último podría ser suficiente para la categorización clínica de un gran número de pacientes. En nuestra investigación existió un número reducido de pacientes en los que el PIB fue discordante con el diagnóstico planteado por el FDG. Reportes previos describen que la discordancia del PIB sobre el FDG tiene un mayor efecto e influencia en el cambio del planteo clínico de base (13,17). Es necesario considerar que la presencia o ausencia de depósitos de amiloide no permite descartar la coexistencia de otras patologías neurodegenerativas (16,17).

La información aportada en el presente trabajo puede ser relevante para definir la estrategia diagnóstica más adecuada y costo-efectiva, considerando las limitaciones en el uso de recursos diagnósticos en países de Latinoamérica (18,19). Es imperativo establecer algoritmos diagnósticos racionales considerando la disponibilidad y costo de las distintas técnicas, optimizando los procesos de valoración, con beneficios potenciales directos a los pacientes y el sistema de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, Reiman EM, Scheltens P, Barkhof F, Black SE, Brooks DJ, Carrillo MC, Fox NC, Herholz K, Nordberg A, Jack CR Jr, Jagust WJ, Johnson KA, Rowe CC, Sperling RA, Thies W, Wahlund LO, Weiner MW, Pasqualetti P, Decarli C; ISTAART's NeuroImaging Professional Interest Area. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):487-500. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86e8.
2. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res*. 1979 Jan;44(1):127-37. doi: 10.1161/01.res.44.1.127.
3. Leuzy A, Savitcheva I, Chiotis K, Lilja J, Andersen P, Bogdanovic N, Jelic V, Nordberg A. Clinical impact of [¹⁸F]flutemetamol PET among memory clinic patients with an unclear diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jun;46(6):1276-1286. doi: 10.1007/s00259-019-04297-5.
4. V. Camacho, A. Gómez-Grande, P. Sopena, D. García-Solís, M. Gómez Río, C. Lorenzo, S. Rubí, J. Arbizu, PET amiloide en enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, Volume 37, Issue 6, 2018, Pages 397-406, ISSN 2253-654X, <https://doi.org/10.1016/j.remn.2018.03.004>.
5. Shea YF, Ha J, Lee SC, Chu LW. Impact of (18)FDG PET and (11)C-PIB PET brain imaging on the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias in a regional memory clinic in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016 Aug;22(4):327-33. doi: 10.12809/hkmj154707.
6. Schöll M, Damián A, Engler H. Fluorodeoxyglucose PET in neurology and psychiatry. *PET Clinics* [Internet]. 2014;9(4):371–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2014.07.005>.
7. Ferrando R, Damian A. Brain SPECT as a Biomarker of Neurodegeneration in Dementia in the Era of Molecular Imaging: Still a Valid Option? *Frontiers in Neurology*. 2021;12(May):1–16.
8. Coutinho AM, Busatto GF, de Gobbi Porto FH, de Paula Faria D, Ono CR, Garcez AT, Squarzony P, de Souza Duran FL, de Oliveira MO, Tres ES, Brucki SMD, Forlenza OV, Nitrini R, Buchpiguel CA. Brain PET amyloid and neurodegeneration biomarkers in the context of the 2018 NIA-AA research framework: an individual approach exploring clinical-biomarker mismatches and sociodemographic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Oct;47(11):2666-2680. doi: 10.1007/s00259-020-04714-0.
9. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.

10. Fantoni ER, Chalkidou A, O' Brien JT, Farrar G, Hammers A. A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):783-796. doi: 10.3233/JAD-171093.
11. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology.* 2007 Aug 28;69(9):871-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000269790.05105.16.
12. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA.* 2019;321(13):1286–1294. doi:10.1001/jama.2019.2000.
13. Hellwig S, Frings L, Bormann T, et al. Amyloid imaging for differential diagnosis of dementia: incremental value compared to clinical diagnosis and [18 F]FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2019;46(2):312–23.
14. Damian A, Portugal F, Niell N, et al. Clinical Impact of PET With 18F-FDG and 11C-PIB in Patients With Dementia in a Developing Country. *Frontiers in Neurology.* 2021;12(May):1–7.
15. Lage C, Suarez AG, Pozueta A, Riancho J, Kazimierczak M, Bravo M, Jimenez Bonilla J, de Arcocha Torres M, Quirce R, Banzo I, Vazquez-Higuera JL, Rabinovici GD, Rodriguez-Rodriguez E, Sánchez-Juan P. Utility of Amyloid and FDG-PET in Clinical Practice: Differences Between Secondary and Tertiary Care Memory Units. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(3):1025-1033. doi: 10.3233/JAD-170985.
16. Apostolova LG, Haider JM, Goukasian N, et al. Critical review of the Appropriate Use Criteria for amyloid imaging: Effect on diagnosis and patient care. *Alzheimers Dement (Amst).* 2016;5:15-22. Published 2016 Dec 18. doi:10.1016/j.dadm.2016.12.001
17. Sánchez-Juan P, Ghosh PM, Hagen J, Gesierich B, Henry M, Grinberg LT, O'Neil JP, Janabi M, Huang EJ, Trojanowski JQ, Vinters HV, Gorno-Tempini M, Seeley WW, Boxer AL, Rosen HJ, Kramer JH, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. Practical utility of amyloid and FDG-PET in an academic dementia center. *Neurology.* 2014 Jan 21;82(3):230-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000032.
18. Chrem, P., Cohen, G., Julieta, M., Fernandez, M., Nahas, F., Russo, G., Wierszylo, C. R., Paz, S., Tabaschi, L., Campos, J., Amengual, A., Kremer, J., Guinjoan, S., Leiguarda, R., & Sevlever, G. (2014). *Neurología Argentina.* 6(2), 68–76.
19. Allegri RF, Chrem Mendez P, Russo MJ, Cohen G, Calandri I, Campos J, Nahas F, Surace E, Vazquez S, Sevlever G. Biomarkers of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Experience in a memory clinic from Latin America. *Neurologia (Engl Ed).* 2021 Apr;36(3):201-208. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.12.011.