

¹⁸F-FDG en la diferenciación de la placa aterosclerótica: Innovación con la tecnología PET/RM

Raquel Benedetto¹, Michel Pontes Carneiro², Flávia Albuquerque Junqueira², Antônio Coutinho Jr.², Arno von Ristow³, Lea Mirian Barbosa da Fonseca^{1,2}

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ¹; CDPI – Centro de Diagnóstico por Imagem²; Centervasc³, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Fundamento

El análogo de la glucosa, ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), se puede utilizar para que se obtenga imágenes de la actividad celular inflamatoria de forma no invasiva a través de la tecnología PET (Tomografía por Emisión de Positrones). En el presente estudio, investigamos la posibilidad de utilizar ¹⁸F-FDG para caracterizar placas ateroscleróticas.

Un varón de 77 años con aterosclerosis de carótida sintomática se sometió a examen de imagen con empleo de ¹⁸F-FDG-PET y co-registro de imágenes por resonancia magnética (RM). Se observó una placa con alto contenido fibrótico y necrótico. Debido al hecho del tejido haberse mostrado inactivo, de acuerdo con la actividad metabólica, no fue posible observar la captación de ¹⁸F-FDG.

Nuestro objetivo es confirmar si el método puede utilizarse para que se prediga la actividad inflamatoria de la placa.

Prefacio

El accidente cerebrovascular (ACV) o derrame es un grave problema de salud pública, representando la principal causa de muerte (4,4 millones de muertes al año) e incapacidad en todo el mundo. Entre las diferentes causas de derrame, se viene dando destaque a la aterosclerosis de carótida¹. La aterosclerosis de la bifurcación de la aorta es responsable de aproximadamente un 30% de los episodios isquémicos cerebrales². La composición de la placa aterosclerótica, en lugar del grado de estenosis arterial, parece ser el determinante crítico de la vulnerabilidad y trombogenicidad de la placa³. Se cree que la vulnerabilidad de una placa aterosclerótica a la ruptura esté relacionada a su composición intrínseca, tal como el tamaño del core (centro) lipídico y la presencia de hemorragia intraplaca.

El proceso inflamatorio es significativo tanto en la patogénesis como en el desenlace de la aterosclerosis. Placas inestables, conteniendo numerosas células inflamatorias, presentan alto riesgo de ruptura^{4,5}.

Palabras clave

Aterosclerosis, Fluorodesoxiglucosa F18, Tomografía por Emisión de Positrones.

Correspondencia: Raquel Benedetto •

Rua Coronel Praes, 305 - Cidade Nova - 31035-590 - Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: benedettoaraquel@yahoo.com.br

Artículo recibido el 14/04/09; revisado recibido el 15/05/09; aceptado el 15/05/09.

El actual “patrón-oro” en la obtención de imágenes para la aterosclerosis es la angiografía por rayo X con contraste, que suministra definición de alta resolución del local y gravedad de la estenosis luminal, pero no suministra informaciones sobre la constitución de la placa. La información sobre el tamaño de la placa no es suficiente para diferenciar entre placas estables e inestables, y, por lo tanto, es incapaz de predecir el riesgo de ruptura de la placa^{6,7}.

A fin de evaluar la presencia, extensión y composición de lesiones ateroscleróticas en pacientes, hay una necesidad clínica de técnicas no-invasivas de obtención de imágenes diagnósticas que se pueden emplear para que se verifique la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas^{6,8}.

La ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) es análoga a la glucosa, captada por las células proporcionalmente a su actividad metabólica y se acumula en las células, lo que permite la medición de la actividad metabólica⁹. Células inflamatorias, principalmente macrófagos, presentan alta captación de ¹⁸F-FDG y, por lo tanto, su actividad puede determinar su vulnerabilidad de la placa⁶.

Este es un estudio preliminar cuyo objetivo es investigar la posibilidad de utilizar ¹⁸F-FDG para que caracterizar la placa aterosclerótica dentro de la arteria carótida a través de PET con fusión de imágenes obtenidas a través de resonancia magnética (RM).

Caso clínico

Un paciente del sexo masculino de 77 años, no-diabético, hipertenso, sedentario, con enfermedad cardíaca coronaria y histórico familiar de enfermedad vascular carotídea (EVC) se sometió a PET/RM y a examen por Doppler antes de cirugía carotídea.

El examen por Doppler se realizó en un aparato Acuson Antares (Siemens, Mountain View, California, EUA), con transductor lineal de 5-10Mz y Doppler color DR:55dB. El examen PET se llevó a cabo en un equipo ECAT EXACT 921/47 (Siemens, Knoxville, TN-EUA) PET Scanner, con cristales de BGO. Se administró al paciente 8.92 mCi ¹⁸F-FDG por vía intravenosa. Las imágenes de PET se adquirieron en modo 3D, 2 bed position (6 min/bed), a 60 minutos tras la administración de ¹⁸F-FDG.

El examen se llevó a cabo para permitir la visualización de la carótida, y de esta forma, la imagen se obtuvo desde la cumbre del cráneo hasta la emergencia de los grandes vasos.

La imagen por PET se reconstruyó con el empleo de un algoritmo interactivo con corrección de atenuación a través de una fuente de ⁶⁸Ga. El paciente presentaba una estenosis de la

Caso Clínico

arteria carótida interna del 76%, medida por RM (con empleo de NASCET). El paciente se sometió a RM con el propósito de localizar las estructuras anatómicas en las imágenes por PET. La evaluación por RM se llevó a cabo mediante un scanner 3.0T (Magnetom Trio, Siemens-Erlangen, Alemania). El protocolo incluía *trigger* cardíaco, T_1 , *TSE-DARK blood fat sat* secuencia 2D (TR: 750ms, TE [echo time o tiempo de eco]: 15ms, FOV [field of view o campo de visión]: 80mm, matriz: 192x192), seguido por T_1 , *TSE-DARK blood* secuencia 2D (TR: 750ms, TE: 15ms, FOV: 80mm, matriz: 192x192). Además de eso, se adquirieron imágenes T_2 , *TSE-DARK blood fat sat* secuencia 2D TR: 800 ms, TE 123ms, FOV 80mm, matriz: 192x192 y factor turbo 19.

Diez minutos tras la administración intravenosa de 0,2 mmol/kg de gadodiamida (Dotaren™, Gerbet, Francia) las imágenes se obtuvieron de la porción proximal de la arteria carotídea interna izquierda en la secuencia T_1 FS (Figura 1). Se co-registró la PET

con las imágenes de la RM a través de un sistema de software. De esta forma, las estructuras anatómicas identificadas a través de las imágenes de la RM se correlacionaron con las imágenes obtenidas por ¹⁸F-FDG-PET a través de un proceso de co-registro de imágenes.

El Comité de Ética de nuestra institución aprobó este estudio; el paciente autorizó el estudio a través del Formulario de Consentimiento Informado.

Se identificó una placa extensa y uniforme con superficies anormales, que se extendía desde la bifurcación a la porción proximal del segmento interno a través del examen con Doppler. Aumento de la turbulencia y velocidad de pico sistólico aumentada, que excedía el límite máximo de Nyquist, sugería estenosis > 70%. El diámetro del lumen en la estenosis era de 1,2 mm y 5,0 mm distal a la estenosis (postplaca). La RM se efectuó para que se suministrara informaciones anatómicas.

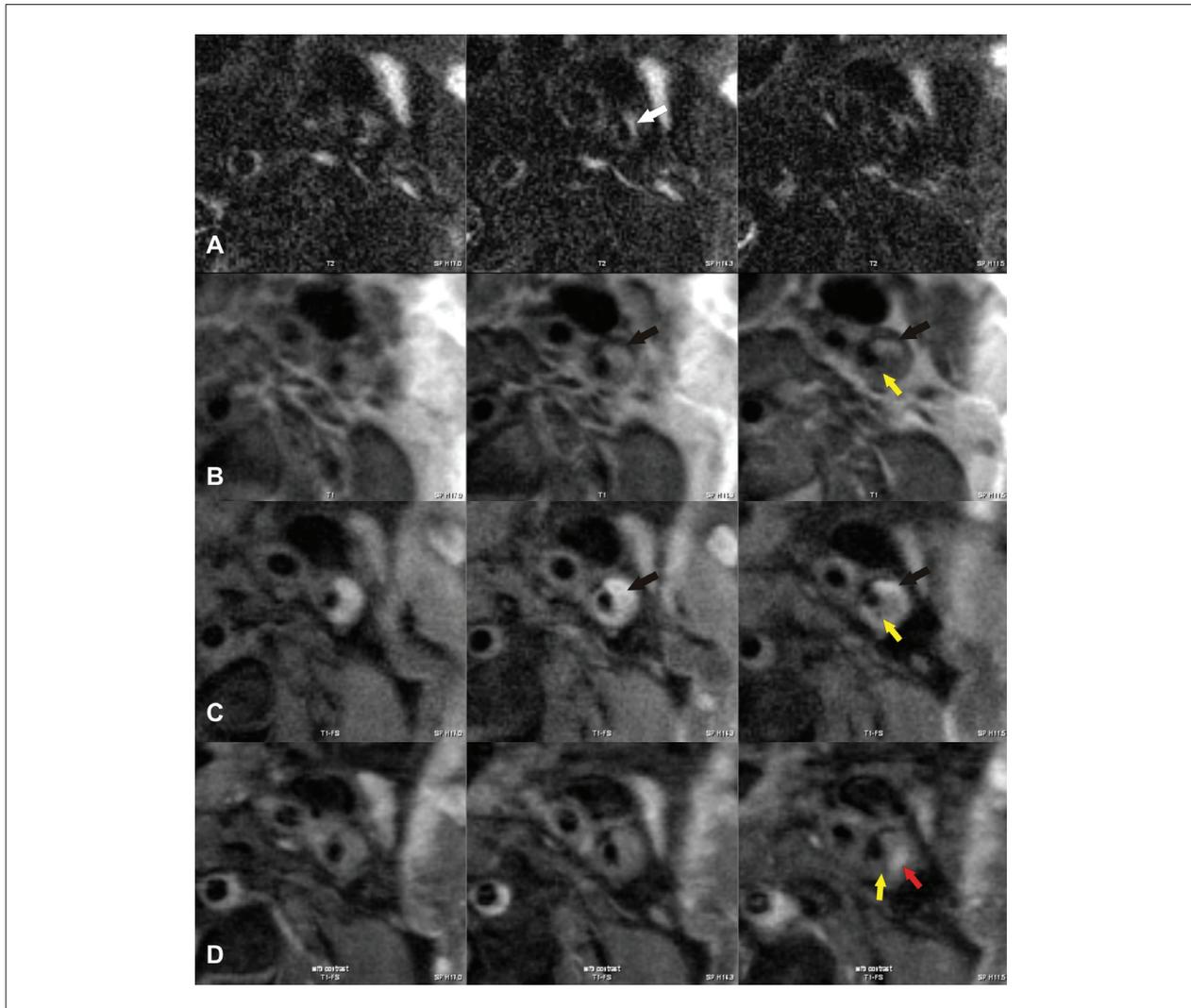


Fig. 1 - Imagen transversal, in vivo, de una arteria carótida interna izquierda. A - Imagen ponderada en T2 mostrando una región con alta intensidad de señal (flecha blanca); B y C - Imágenes ponderadas en T1 y T1-FS mostrando una región con alta intensidad de señal (flechas negra y amarilla); D - Imagen ponderada en T1-FS postcontraste mostrando aumento de la señal de una pequeña región de la placa (flecha amarilla y roja).

Veinte días después de los exámenes, el paciente se sometió a una endarterectomía de carótida, con remoción de la placa aterosclerótica. Una placa con intenso contenido fibrótico y necrótico se removió.

Debido al hecho del tejido haberse mostrado inactivo, de acuerdo con la actividad metabólica, no fue posible observar la captación de ¹⁸F-FDG por medio del examen PET.

Discusión

La composición de las placas ha estado asociada al inicio de la enfermedad vascular cerebral. Estudios patológicos sugieren que el desarrollo de derrame en eventos de enfermedad arterial carotídea depende, principalmente, de la composición y vulnerabilidad de las placas y, a un grado menor, a la gravedad de la estenosis. La ruptura ocurre preferencialmente en placas que contienen un core macio y rico de lípidos, que es cubierto por una fina capa de tejido fibroso⁵⁻⁷.

El empleo de la ¹⁸F-FDG está consagrado en la Oncología⁹. El desarrollo de técnicas para la aplicación de este radiofármaco en otras áreas, tales como la Cardiología, viene siendo el propósito de estudio en muchos centros de investigación.

Varios estudios con modelos animales vienen sugiriendo que la ¹⁸F-FDG puede acumular en macrófagos de placas ateroscleróticas. Así, la ¹⁸F-FDG se podría utilizar como un marcador para cuantificar macrófagos en lesiones ateroscleróticas y distinguir placas inestables de las estables^{6,10}.

La fusión de las imágenes obtenidas por PET/RM se mostró factible, desde el punto de vista clínico, debido al hecho de que carótidas son estructuras fijas, en contraste con órganos móviles, tales como el hígado y los pulmones, que requieren ajustes manuales (Figura 2).

En este caso clínico, el proceso de necrosis de la placa aterosclerótica ya había se instalado y un contenido altamente fibrótico se observó, lo que redujo el proceso inflamatorio y la actividad metabólica del tejido.

Debido al bajo número de células inflamatorias, no fue posible observar la captación de ¹⁸F-FDG en los macrófagos y, consecuentemente, no hubo desarrollo de imagen a través de la metodología PET.

Este fue un estudio preliminar. Nuestra investigación se extenderá a otros pacientes a fin de evaluar diferentes tipos de placas, incluyendo aquellas con la presencia de macrófagos y proceso inflamatorio intenso.

La técnica de ¹⁸F-FDG/PET puede ser capaz de suministrar imágenes de la placa y potencialmente cuantificar su grado de inflamación. Además de esto, la tecnología por imagen ¹⁸F-FDG/PET se puede utilizar para predecir el riesgo de futura ruptura de la placa y para monitorear los efectos de terapias modificadoras de ateromas.

Aporte de los autores

MPC realizó los estudios a través de PET y participó en las discusiones. FAJ y ACC Jr realizaron los estudios por RM y participaron en las discusiones. AvR trabajó en los estudios de

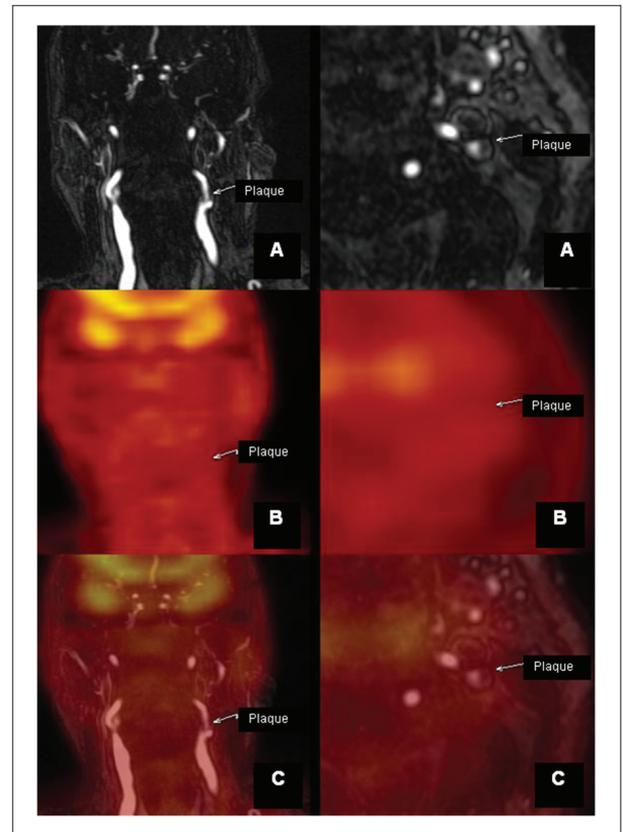


Fig. 2 - Ninguna actividad metabólica se encontró en la fusión de las imágenes por ¹⁸F-FDG PET y PET/RM en el cuello, debido al bajo número de macrófagos. A - RM; B - Imágenes por FDG/PET; C - Fusión de PET/RM.

validación, a través del procedimiento de endarterectomía de carótida. RB desarrolló el concepto inicial y escribió la primera versión del manuscrito. LMBF y RB participaron en el dibujo y en la discusión del estudio y editaron el manuscrito.

Agradecimientos

Este estudio recibió apoyo financiero del Centro de Diagnóstico por Imagen (CDPI) e Instituto de Ingeniería Nuclear (IEN), Río de Janeiro. Los autores agradecen al Dr. Romeu Cortês Domingues y a Ana Maria Braghirolli. Sin sus contribuciones, este trabajo no habría sido posible.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Raquel Benedetto por la Universidad Federal del Río de Janeiro-UFRJ.

Referencias

1. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) Study. *Circulation*. 2004; 110: 756-62.
2. Albuquerque LC, Narvaes LB, Maciel AA, Staub H, Friedrich M, Hoefel JRF, et al. Intraplaque hemorrhage assessed by high-resolution magnetic resonance imaging and C-reactive protein in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2007; 46: 1130-7.
3. Ballotta E, Giau G, Renon L. Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens. *J Surg Res*. 2000; 89: 78-84.
4. Cappendijk VC, Cleutjens KBJM, Kessels AGH, Heeneman S, Schurink GWH, Welte RJTJ, et al. Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multisequence MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2005; 234: 487-92.
5. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993; 69: 377-81.
6. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, et al. ¹⁸F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1245-50.
7. Rudd JHF, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002; 105: 2708-11.
8. Wu KC, Lima JAC. Noninvasive imaging of myocardial viability current techniques and future developments. *Circ Res*. 2003; 93: 1146-58.
9. Yu S. Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control. *Biomed Imaging Interv J*. 2006; 57: 1-11.
10. Zhang Z, Machac J, Helft G, Worthley SG, Tang C, Zaman AG, et al. Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med*. 2006; 6: 3.