

Ecotomografía transcraneana para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Estudio piloto de 39 casos y su correlato clínico – radiológico

Pablo Venegas F.⁽¹⁾, Gonzalo Miranda G.⁽²⁾, Mariana Sinning O.⁽¹⁾, Lorna Galleguillos G.⁽¹⁾

⁽¹⁾*Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCCh.*

⁽²⁾*Servicio de Radiología, HCUCCh.*

Agradecimientos: a la Dra. Daniela Berg por su enseñanza dedicada y desinteresada de la técnica de ecotomografía transcraneana en trastornos del movimiento.

SUMMARY

Introduction: Parkinson disease diagnosis is based on physical neurologic exam, however sometimes ancillary tests could be needed. Transcranial sonography is a useful tool to perform Parkinson disease and others movement disorders diagnosis, showing pathologic hyperechogenicities of nigra substance and basal ganglia. Objective and methods: The objective of this study is to report the first 39 patients in whom transcranial sonography was performed. We recruit patients consulting to movement disorders unit at University of Chile hospital. Two independent investigators (PVF and GMG) blinded to clinical diagnosis performed transcranial sonography by temporal window. Considering clinical diagnosis as gold standard we calculated specificity and sensibility. Concordance between investigators was estimated too. Results: Concordance between investigators was 100%. Sensibility was 85.71% and specificity was 100%. Conclusion: According our report, transcranial sonography performed at University of Chile Hospital, is a high sensibility and specificity tool to support Parkinson disease and others movement disorders.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa que afecta a varias áreas del encéfalo, siendo de particular importancia el compromiso de la sustancia *nigra*. La enfermedad se manifiesta clínicamente con síntomas y signos

motores, sensitivos, autonómicos, cognitivos, sensoriales y psiquiátricos⁽¹⁾. A pesar de los importantes avances en los últimos años en cuanto a tratamiento, dado su curso progresivo puede provocar discapacidad. Actualmente se estudian terapias que puedan modificar el curso de la enfermedad, y es por ello que se ha dado énfasis al diagnóstico precoz del

cuadro. Múltiples estudios han demostrado que las manifestaciones motoras, que sirven de base para los criterios diagnósticos utilizados hasta la actualidad, sólo aparecen una vez que se ha perdido entre un 50 a 70% del total de neuronas de la sustancia *nigra*. Esto significa que existe un largo período de tiempo sin que la pérdida neuronal se exprese clínicamente. En esta etapa premotora de la enfermedad, pueden aparecer síntomas característicos que ayuden al diagnóstico como son la hiposmia, el trastorno conductual de sueño REM, los trastornos del ánimo y la constipación⁽²⁾.

La hiposmia se debe a una afección precoz del bulbo olfatorio. En efecto, en etapas precoces existe degeneración de las neuronas del bulbo olfatorio, encontrándose cuerpos de Lewy en la anatomía patológica de las neuronas supervivientes, los que son característicos de la EP⁽³⁾.

La evolución neuropatológica de la EP ha sido caracterizada por los esposos Braak y en ella se detallan 6 etapas, siendo la inicial la afección del bulbo olfatorio y médula oblongata⁽⁴⁾. En etapas más avanzadas existe compromiso de núcleos protuberanciales que participan en la regulación del tono muscular durante el sueño REM. En esta etapa del sueño es cuando ocurre la actividad onírica, asociada a atonía muscular. Al degenerar los núcleos protuberanciales que provocan la atonía muscular, se produce el fenómeno de actuar los sueños, con somniloquia y movimientos bruscos acordes al contenido del sueño. Otras áreas comprometidas en la EP son los núcleos serotoninérgicos y catecolaminérgicos en general, cuya afección se expresa clínicamente por trastornos del ánimo y de ansiedad. El compromiso del núcleo dorsal del vago es responsable de la constipación.

Posterior a este compromiso progresivo y consecutivo, se compromete la sustancia *nigra* y cuando la degeneración de ésta alcanza a un 50-70%, aparecen los síntomas motores.

La importancia de un diagnóstico precoz radica en el efecto neuroprotector de los fármacos⁽⁵⁻⁷⁾. Si logramos detener o enlentecer la enfermedad en un estadio precoz (idealmente premotor), lograremos un cambio significativo en el pronóstico funcional y la calidad de vida de los pacientes portadores de EP.

De acuerdo a reportes en la literatura médica internacional la ecotomografía transcraniana es una herramienta útil en el diagnóstico precoz de EP⁽⁸⁻¹¹⁾.

En nuestro medio, en el año 2006, Miranda M⁽¹²⁾, comunicó la utilidad de este examen de acuerdo a datos de estudios extranjeros. El objetivo de este estudio es comunicar la experiencia piloto de los primeros 39 casos realizados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, que corresponden a la primera comunicación escrita de una serie significativa de casos realizados en nuestro país. A partir de esta muestra se determina sensibilidad y especificidad del examen al compararse con el diagnóstico clínico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se recluta a una población de pacientes portadores de distintos trastornos del movimiento que consultan espontáneamente o son derivados a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Se realiza una ecotomografía transcraniana vía ventana periorbital bilateral con equipo

sonográfico ATL 3000, transductor de baja frecuencia (2 Hz), con el que se visualizan las estructuras mesencefálicas y de núcleos de la base. Se observa la eventual ecogenicidad de la sustancia *nigra* y de existir ésta, se mide su área. Se observa también eventual hiperecogenicidad de los núcleos de la base y de existir, se informa como presente.

Cabe mencionar que un 10% de los pacientes presentan una mala ventana acústica, lo que hace imposible la realización del examen.

El procedimiento es realizado de manera independiente, ciegos al diagnóstico clínico por un neuroradiólogo (GM) y neurólogo (PV) con entrenamiento para tal procedimiento (Hertie Institut, Tuebingen, Alemania, junio 2007). Se realiza un informe por cada investigador y se evalúa la concordancia entre ambos.

Después de realizado el procedimiento, se determina el diagnóstico clínico de acuerdo a antecedentes que se disponga y/o examen físico clínico del paciente. Se determina correlación de la ecografía respecto a la clínica, calculándose valores de sensibilidad y especificidad. En la determinación de diagnóstico clínico se utilizan los criterios del banco de cerebros de la sociedad de Parkinson del Reino Unido, en el caso de enfermedad de Parkinson; criterios de Louis *et al*⁽¹³⁾, para temblor esencial; criterios de Gilman *et al*, para el diagnóstico de atrofia multisistémica⁽¹⁴⁾ y criterios del consorcio de demencia por cuerpos de Lewy, para el diagnóstico de ésta⁽¹⁵⁾. En casos de parkinsonismo secundario (vascular, farmacológico) se utilizan antecedentes clínicos relevantes.

RESULTADOS

Se reclutan 39 pacientes cuyas características se detallan en Tabla 1. Los hallazgos ecográficos

Tabla 1. Datos demográficos y diagnóstico clínico de derivación de sujetos analizados.

	EDAD Promedio	62,56 años
	Hombre/mujer	24/15
D I A G N Ó S T I C O	EP	26
	Park vasc	2
	Park farm	3
	AMS	1
	DCLD	1
	TE	3
	Síndrome atáxico	2
	Sano	1
	TOTAL	39

EP: enfermedad de Parkinson. **Park Vasc:** Parkinsonismo vascular. **Park Farm:** Parkinsonismo farmacológico. **AMS:** atrofia multisistémica. **DCLD:** demencia por cuerpos de Lewy y **TE:** temblor esencial.

de cada paciente se detallan en Tabla 2. En pacientes portadores de EP se encontró una hiperecogenicidad de carácter patológica (sobre 0,2 cm²) en la mayoría de los casos (Figura 1). En los casos de cuadros de Parkinson plus (atrofia multisistémica y demencia por cuerpos de Lewy) se encontró una hiperecogenicidad de núcleos de la base (Figura 2). En casos de parkinsonismo

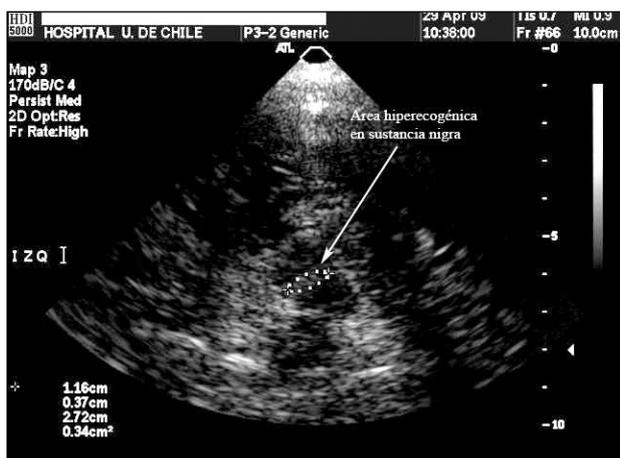


Figura 1. Se observa por vía pterional izquierda mesencefalo. Hay marcada hiperecogenicidad de región de sustancia *nigra* con un área de 0,34 cm², (indicada con flecha) hallazgo característico de enfermedad de Parkinson.

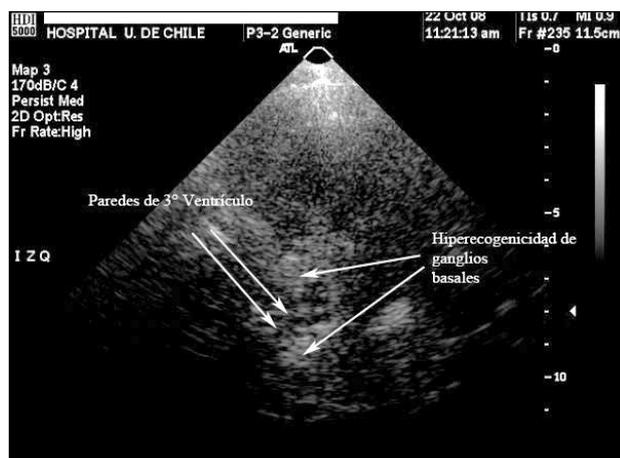


Figura 2. En línea media se observan dos líneas paralelas horizontales que corresponden a paredes del tercer ventrículo. Hacia lateral se observa área hiperecogénica que corresponde a núcleos de la base (ver flechas). Se trata de un caso de atrofia multisistémica.



Figura 3. Al centro de la imagen se observa mesencéfalo (forma de mariposa) sin observarse áreas hiperecogénicas. Este hallazgo es propio de personas normales, con parkinsonismo secundario u otros trastornos del movimiento no parkinsonianos.

secundario, en pacientes sanos y portadores de temblor esencial no se detectan hiperecogenicidades patológicas tanto en mesencéfalo como núcleos de la base. (Figura 3).

Hubo una concordancia de 100% entre ambos investigadores en cuanto a definir anormalidad o normalidad de los hallazgos ecográficos.

Considerando a los hallazgos clínicos como *gold standard* del diagnóstico, se encuentran concordancia clínico-radiológica en 35 casos, 4 casos se consideran falsos negativos y no hubo casos de falsos positivos.

Para la muestra analizada se determina que la ecografía transcraneana presentó una sensibilidad de 85,71% y una especificidad de 100%. Ver Tabla 3.

DISCUSIÓN

Hasta hace algunos años los exámenes auxiliares para el diagnóstico positivo de EP eran escasos y de utilidad discutible. En este sentido aún

hoy pueden utilizarse exámenes de medicina nuclear, SPECT y/o PET que marcan proteínas de neuronas dopaminérgicas (en particular de la sustancia *nigra*) y por ende, al detectarse una disminución en estos marcadores se infiere una caída de la población de neuronas a este nivel^(16,17). Sin embargo, estos exámenes tienen la desventaja de marcar proteínas de la neurona dopaminérgica, que pueden presentar cambios funcionales, secundarios a la misma enfermedad y que hacen difícil la interpretación de los resultados⁽¹⁸⁾. Un segundo problema respecto a los exámenes de medicina nuclear es que no diferencian de manera clara alteraciones de la neurona dopaminérgica propios de EP, o alteraciones correspondientes a Parkinson plus. Por ejemplo, alteraciones de la sustancia *nigra* secundarias a otras enfermedades degenerativas presentarán también alteraciones a estudios SPECT o PET, que en muchas ocasiones son difíciles de diferenciar con EP. En este sentido, estos estudios son poco específicos y poco sensibles cuando se trata de EP, en particular en

Tabla 2. Detalle de hallazgos ecográficos de pacientes analizados.

Paciente	Hallazgo Eco		Diag. clínico	Correlación	Sexo	Edad
	Eco S/N	Eco GB				
AB	SÍ	NO	EP	SÍ	m	55
AM	NO	NO	Sd atáxico	SÍ	m	22
BA	NO	NO	Park farm	SÍ	f	67
CP	SÍ	NO	EP	SÍ	m	46
EF	NO	NO	TE	SÍ	f	86
EM	SÍ	NO	EP	SÍ	m	57
EB	SÍ	NO	EP	SÍ	m	59
GB	SÍ	NO	EP	SÍ	m	51
GA	SÍ	NO	EP	SÍ	f	51
HA	NO	SÍ	AMS	SÍ	m	74
HC	SÍ	NO	EP	SÍ	m	79
Hca	SÍ	NO	EP	SÍ	f	81
HG	SÍ	NO	EP	SÍ	m	75
HL	SÍ	NO	EP	SÍ	m	66
HS	SÍ	NO	EP	SÍ	m	56
JR	SÍ	NO	EP	SÍ	m	65
JC	SÍ	NO	EP	SÍ	m	46
JI	SÍ	NO	EP	SÍ	m	72
Jca	SÍ	NO	EP	SÍ	m	65
JP	SÍ	NO	EP	SÍ	m	29
JS	SÍ	NO	EP	SÍ	m	75
Jpa	NO	NO	Sana	SÍ	f	49
LP	NO	NO	EP	No	m	42
MM	NO	NO	Park Vasc	SÍ	f	64
MD	NO	NO	EP	No	m	82
MV	SÍ	NO	EP	SÍ	f	72
OD	SÍ	NO	EP	SÍ	f	78
PA	NO	NO	Sd Atáxico	SÍ	f	37
PG	NO	NO	EP	No	m	62
PY	NO	SÍ	DCL	SÍ	m	78
RG	SÍ	NO	EP	SÍ	m	48
RF	NO	NO	EP	No	f	66
RS	NO	NO	TE	SÍ	f	75
SD	SÍ	NO	EP	SÍ	m	65
SA	NO	NO	Park vasc	SÍ	f	73
SB	NO	NO	TE	SÍ	f	66
SG	SÍ	NO	EP	SÍ	f	68
VD	NO	NO	Park farm	SÍ	m	60
YC	NO	NO	Park farm	SÍ	f	78

etapas premotoras. Respecto a estudios con PET, el marcador más utilizado es fluorodopa, trazador no disponible en nuestro país. Presenta los mismos inconvenientes descritos para SPECT.

Se han propuesto otros exámenes como complemento al diagnóstico de EP, en particular técnica de resonancia nuclear magnética focalizadas en la sustancia *nigra*. En EP la degeneración de la

Tabla 3. Correlación de hallazgos ecográficos y diagnóstico clínico.

ECOGRAFÍA	Enfermedad clínica	
	SÍ	NO
Normal	4	11
Alterada	24	0

Donde valor positivo real (VPR): 24. Valor positivo falso (VPF): 4. Valor negativo real (VNR): 11 y valor negativo falso (VNF): 0. Sensibilidad es igual VPR/VPR+VPF y especificidad es igual a VNR/VNR+VNF

sustancia *nigra* se acompaña de depósito de hierro en la misma. Este metal tiene efecto magnético que puede ser cuantificado por resonancia nuclear magnética; sin embargo, a la fecha las técnicas utilizadas no permiten una clara diferenciación ente grupos de pacientes portadores de EP y controles sanos o se trata de estudios acotados a un número muy pequeño de pacientes, que no han sido replicados por nuevos equipos de investigadores⁽¹⁹⁾.

Los restantes exámenes solicitados habitualmente en EP, tienen como propósito el descartar otras causas de síndrome parkinsoniano, más que un hallazgo característico de EP.

Se requiere por tanto, un examen de alta sensibilidad que permita un diagnóstico precoz de la enfermedad y altamente específico que permita diferenciar la EP de otros síndromes parkinsonianos. Estudios recientes sugieren que este examen sería la ecotomografía transcraneana de cerebro (ECO – TC)⁽⁸⁻¹²⁾.

La ECO-TC permite la visualización del mesencéfalo y de la región de los núcleos grises de la base de manera nítida. Como ya se mencionó antes, en EP se deposita hierro en la sustancia *nigra*. Este hierro se acopla a múltiples proteínas conformando complejos hierro-proteicos que son altamente ecogénicos⁽²⁰⁾. Este fenómeno ha permitido que la ECO-TC sea de gran utilidad en el diagnóstico de

EP. Normalmente el área de la sustancia *nigra* no se observa hipercogénica o de presentar hiperecogenicidad, ésta es pequeña. Se considera francamente patológico cuando el área de sustancia *nigra* presenta una hiperecogenicidad igual o superior a 0,2 cm².

Los estudios iniciales de ECO-TC se realizaron sobre pacientes con EP, comparándose con controles sanos. En esta etapa se logró determinar que el examen era útil para el diagnóstico de una EP definida en una etapa en donde ya existían síntomas motores; sin embargo, el desafío fue lograr un diagnóstico ecográfico aún más precoz. De esta manera se comenzó a analizar a familiares de pacientes portadores de EP y en un porcentaje significativo hubo alteraciones ecográficas, aún con ausencia de sintomatología motora⁽²¹⁾. Al ser seguidos en el tiempo aquellos sujetos que mostraban alteraciones, presentaron síntomas de EP en el 90% de los casos.

Por otra parte, al realizar estudios con ECO-TC en pacientes portadores de temblor esencial y en donde no era esperable una alteración ecográfica, se encontró que un subgrupo de estos pacientes sí tenía alteraciones a la ECO-TC. Al ser seguidos en el tiempo, este grupo de pacientes desarrolló un cuadro de EP definida desde el punto de vista motor⁽²²⁾.

Estas experiencias han permitido inferir que la ECO-TC es un examen con un alto valor predictivo positivo aún en estadios premotores de la enfermedad. La sensibilidad del examen tiende a ser en torno a un 90%, considerando publicaciones de diferentes autores y en poblaciones de distintas razas⁽²³⁾.

Respecto a especificidad, este examen permite diferenciar los tres grandes grupos de síndromes parkinsonianos. En casos de síndrome parkinsoniano primario, o EP, se encontrará una hiperecogenicidad de la sustancia *nigra* uni o bilateral con indemnidad de los núcleos de la base. En casos de síndrome Parkinson plus se encontrará una alteración de hiperecogenicidad en el área de los núcleos de la base con indemnidad relativa de la sustancia *nigra* y en el caso de los síndromes parkinsonianos secundarios, esto es síndromes parkinsonianos generados por una causa no degenerativa como es vascular por fármacos, etc., no existirá alteración ni en sustancia *nigra* ni en núcleos de la base⁽²⁴⁾.

Los hallazgos de nuestro estudio están en concordancia con la literatura internacional antes detallada. Es de gran importancia hacer notar la alta concordancia interevaluador, lo que es un índice de fiabilidad de la ECO – TC como herramienta diagnóstica.

Respecto a la especificidad encontrada en nuestra muestra piloto es óptima y permite inferir que las alteraciones ecográficas al estar presentes indican

patología con altísima probabilidad.

La sensibilidad de nuestra muestra si bien es buena, es menor a la encontrada en otras series de ECO–TC. Esto puede deberse al tamaño aún pequeño de la muestra y al punto de corte que se ha definido como normal o patológico. El caso del paciente LP presenta una alteración en valor límite, aunque finalmente fue catalogado ecográficamente como normal con clínica propia de EP. Si este caso se hubiese considerado como alterado ecográficamente, la sensibilidad se eleva a un 89,2%, semejante a la literatura internacional.

Nuestro estudio sugiere que la ECO–TC realizada en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile es sensible y altamente específica para el diagnóstico de EP y otros síndromes parkinsonianos. Esto abre la oportunidad de precisar el diagnóstico en casos complejos, como así detectar la enfermedad en etapas precoces, con la posibilidad de neuroprotección efectiva. Se requiere un estudio con una mayor cantidad de pacientes que replique los hallazgos de esta experiencia piloto.

REFERENCIAS

1. Nutt J, Wooten F. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1021-7.
2. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:S2-S7.
3. Kranick S, Duda J. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Neurosignals* 2008;16:35-40.
4. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R, Jansen E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
5. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43.
6. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.
7. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment of Parkinson disease. *JAMA* 2000;284:1931-8.
8. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:423-5.
9. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:48-54.
10. Prestel J, Schweitzer K, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson disease. *Mov Disord* 2006;21:1763-5.
11. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five years follow up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson disease. *Mov Disord* 2005;20:383-5.
12. Miranda M. Ecografía transcraneal: una nueva herramienta útil en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Rev Med Chile* 2006;134:525-8.
13. Louis E, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor. *Arch Neurol* 1998;55:823-8.
14. Gilman S, Wenning G, Low P, Brooks D, Mathias C, Trojanowski J *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-6.
15. McKeith I, Dickson D, Lowe J, O'Brien J, Feldman H, Cummings J *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
16. Brück A, Aalto S, Nurmi E, Vahlberg T, Bergman J, Rinne JO. Striatal subregional 6 Fluoro Levodopa uptake in early Parkinson disease: a two-year flow-up study. *Mov Disord* 2006;21:958-63.
17. Nanni C, Fanti S, Rubello D. F-Dopa PET and PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:1577-9.
18. Morrish P. How valid is dopamine transporter imaging as a surrogate marker in research trials in Parkinson disease? *Mov Disord* 2003;18:S563-70.
19. Vaillancourt D, Spramker M, Prodoehl J, Abraham I, Corcos D, Zhou X *et al.* High resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of the novo Parkinson disease. *Neurology* 2009;72:1378-84.
20. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch W, Mussico M *et al.* In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005;20:1278-85.

21. Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL. Echogenicity of the sustancia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson disease. *Neuroimage* 2003;18:416-22.
22. Stockner H, Sojer M, Seppi K, Mueller J, Wenning G, Schmidauer C *et al.* Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007;22:414-7.
23. Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson disease. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:249-54.
24. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-55.

CORRESPONDENCIA

Dr. Pablo Venegas Francke
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono. 978 8260
Fax: 417 7604
E-mail: pablo.venegasf@gmail.com

