

Fonación y tomografía por emisión de positrones (PET)

M Valero Camps**, **J Rama López***, **S Fernández González***

* *Laboratorio de Voz. Departamento ORL. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

** *Departamento de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

Correspondencia:

Secundino Fernández. Laboratorio de Voz. Departamento ORL.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Apdo. 4209. 31080 Pamplona
(sfgonzalez@unav.es)

Resumen

En el momento actual disponemos de herramientas precisas para diagnosticar y valorar los trastornos de la voz. Esto nos permite desarrollar un plan de tratamiento dirigido a cada problema concreto. No obstante, es preciso establecer además del diagnóstico, la severidad de esa disfonía y en que medida influye este trastorno en la vida del paciente.

Se revisan los conceptos de deficiencia, discapacidad y minusvalía en relación con los trastornos de la voz y de acuerdo con herramientas contrastadas y validadas para establecer el grado de afectación de la voz en cada trastorno concreto.

Se revisan las escalas del GRABS, el índice de severidad de la disfonía (SDI) y el índice de disfunción vocal. El empleo de dichas herramientas así como de la utilización de la terminología aprobada recientemente por la OMS en la clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud permitirán establecer grados de severidad de la disfonía y planificar tratamientos integrales más eficaces.

Palabras clave: PET, fonación, parálisis laríngea.

Summary

Positron emission tomography is based on the use of radioactive drugs marked with positron emitting isotopes which make it possible to visualize various physiological or physiopathological processes in vivo. In ENT, this technique is generally used to detect possible tumor recurrence, check whether lymph nodes are affected by metastatic disease and assess such disease if it is present, and evaluate the response to radiotherapy and chemotherapy.

None the less, it has been found that this technique enables the specialist to register the muscular activity of the intrinsic laryngeal muscles very precisely, particularly those which play a part in phonation. This fact should be borne in mind not only when differential diagnosis has to be established against false positives in the case of tumor recurrence, but also when the larynx has to be assessed from a functional point of view. PET provides information about basic aspects of phonation that can be applied to the diagnosis of laryngeal paralysis, fixing of the laryngeal articulations, evaluation of possible re-innervation, and so on.

Kew words: PET, phonation, laryngeal paralysis.

Introducción

La Tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar in vivo diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos¹. De este modo, es posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de la concentración de un radiofármaco tras la administración del compuesto marcado. En la Tabla 1 se recoge una selección de algunos de los más de 200 radiofármacos PET utilizados hasta la fecha. (Tabla 1)

Para su aplicación *in vivo*, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son:

- fácil penetración en el tejido diana
- baja absorción inespecífica
- elevada afinidad por su sitio de unión

- disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para detectar dicha unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el "pool" vascular
- metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático

La PET permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como el metabolismo energético, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de consumo de oxígeno, el metabolismo b-oxidativo, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regulación, entre otros. Pero además es posible mediante PET analizar la densidad de receptores de una zona concreta, la cinética de la unión receptor ligando o enzima-sustrato, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado, o el efecto de un

Tabla 1. Radiofármacos emisores de positrones. Al margen de unos pocos radiofármacos utilizados como sustratos metabólicos (^{18}F , ^{11}C -metionina, ^{11}C -palmitato, ^{18}F -fluorotimidina...) y otros empleados para el estudio del flujo sanguíneo regional (^{15}N -amoníaco, ^{15}O -agua...), la mayoría de los radiofármacos se han desarrollado como ligandos de procesos de neurotransmisión. 1: Metabolismo glicídico; 2: Metabolismo de ácidos grasos; 3: Síntesis de proteínas y transporte de aminoácidos; 4: Marcadores de proliferación; 5: Ligandos de receptores; 6: sustratos de enzimas; 7: medida de flujo sanguíneo; 8: sustratos para la visualización in vivo de la expresión génica

Radiofármaco	Aplicación
^{18}F FDG	1
^{11}C acetato	2
^{11}C palmitato	2
Ácido ^{18}F fluorotioheptadecanoico	2
3- ^{18}F fluoro- α -metiltirosina	3
L-(metil- ^{11}C) metionina	3
^{11}C timidina	4
^{18}F fluorotimidina	4
^{11}C cocaína y análogos	5
^{11}C flumazenil	5
^{11}C hidroxiefedrina	5
^{11}C raclopride	5
^{11}C SCH 23390	5
N-(^{18}F) fluoroetilespiperona	5
^{11}C deprenilo	6
^{13}N amoníaco	7
^{15}O agua	7
^{18}F fluorohidroximetilbutilguanina	8

fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos previamente referidos.

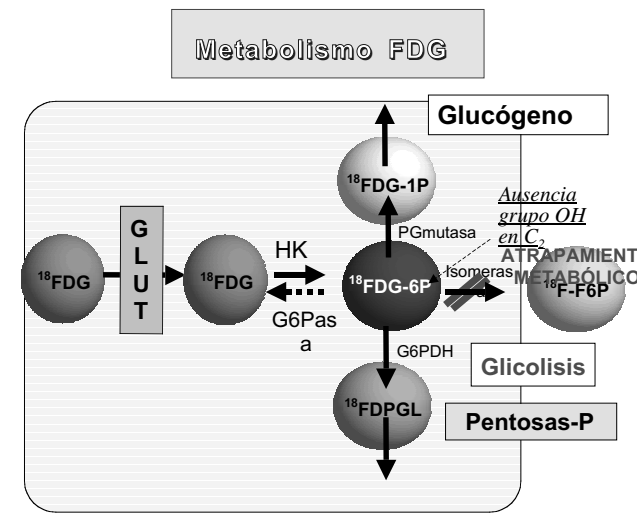
^{18}F FDG - 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucosa

La ^{18}F FDG es sin duda el radiofármaco PET más importante². Esto se debe no sólo a su aplicación al estudio de patologías muy diversas, sino también a sus características metabólicas, a la rapidez de su síntesis, y a la posibilidad de transportar este radiofármaco desde el centro productor con ciclón hasta los denominados centros satélites, equipados únicamente con un tomógrafo PET. Esta posibilidad permite una mayor difusión de la técnica, con el consiguiente acceso a la misma de un mayor número de pacientes.

Tanto la glucosa como la FDG entran fácilmente en las células por medio de los transportadores de glucosa. Existen dos tipos fundamentales de estas proteínas: Na^+ dependientes (SGLT) y Na^+ independientes (GLUT). La expresión de los SGLT se limita casi exclusivamente a los bordes en cepillo del intestino y del túbulo renal proximal, mientras que los GLUT son ubicuos, aunque con características diferenciales que van a posibilitar un mayor acúmulo de ^{18}F FDG en algunos tipos celulares.

Hasta la fecha se han descrito 11 transportadores de glucosa distintos, caracterizados todos ellos por ser proteínas con doce segmentos transmembrana que actúan mediante transporte facilitado, trasladando las moléculas de glucosa de un lado a otro de la membrana³. Después de su entrada en la célula, tanto la glucosa como la ^{18}F FDG inician la vía glicolítica, con la fosforilación por la enzima hexoquinasa en el carbono 6. La desfosforilación del compuesto fosforilado es muy lento, en comparación con el proceso directo, por lo que el efecto neto es la acumulación del precursor fosforilado. El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6-fosfato. La intervención del grupo hidroxilo de C_2 es fundamental para que pueda llevarse a cabo la isomerización; por lo tanto, la 2- ^{18}F FDG-6-P, que carece de dicho grupo funcional, no es un sustrato adecuado para la fosfoglucosa isomerasa, por lo que la ^{18}F FDG sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica: la fosforilación en C_6 por acción de la hexoquinasa, ya que el compuesto resultante sufre atrapamiento metabólico por no poder ser metabolizado (Figura 1).

Figura 1. Atrapamiento metabólico de la ^{18}F FDG. HK: hexoquinasa; G6Pasa: glucosa-6-fosfatasa; Pgmutsa: fosfoglicerato mutasa; G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ^{18}F FDG6P: 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa-6-fosfato; ^{18}F FDG1P: 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa-1-fosfato; FDPGL: 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxi-fosfogluconolactona.



La reacción de desfosforilación de los derivados fosforilados (glucosa-6-P y ^{18}F FDG-6-P) es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad tan solo es significativa en el hígado, dado que este órgano no emplea glucosa como fuente principal de energía y es además el encargado de regular la concentración de glucosa en sangre liberando la glucosa obtenida en la reacción de desfosforilación referida. Por otra parte, las características de la glucoquinasa hepática (la enzima encargada de fosforilar la glucosa a glucosa-6-P en este órgano) son bastante diferentes de las de la hexoquinasa, ya que con una menor afinidad por la glucosa, su actividad es proporcional a la concentración de ésta en sangre.

Teniendo en cuenta la expresión de los transportadores GLUT-2 en este órgano, no puede decirse que en el hígado la FDG sufra atrapamiento metabólico ya que las tasas de fijación en forma de FDG-6-P e hidrólisis a FDG son significativamente diferentes a las de otros tejidos.

Sin embargo, en el resto de los tejidos, se puede asumir que toda la FDG que entra en la célula queda fijada en su interior por sufrir atrapamiento metabólico por lo que el resultado final del proceso es el acúmulo progresivo del derivado fosforilado en el interior de la célula: su conversión a FDG-6-P impide su difusión atravesando la membrana celular, y una vez metabolizada a FDG-1-fosfato para iniciar la vía de síntesis del glucógeno, o a 2-fluoro-2-deoxi-6-fosfogluconolactona (para entrar en la vía de las pentosas fosfato). Parece que la síntesis de glucógeno a partir de FDG es escasa, y la derivación del compuesto fosforilado hacia la vía de las pentosas fosfato sólo parece tener un valor cuantitativo de cierta entidad en hígado^{4,5}.

Utilización de ¹⁸FDG

A pesar de la amplia utilización de la FDG como radiofármaco principal en el estudio de la patología tumoral⁶, debe tenerse en cuenta que este radiofármaco no es un marcador de proliferación, sino del metabolismo glicídico celular y por tanto puede emplearse como marcador metabólico de múltiples procesos como la contracción y la actividad muscular.

Captación de FDG en el cuello

La PET con ¹⁸FDG se emplea en pacientes con tumores de cabeza y cuello¹² con el fin de detectar una posible recurrencia tumoral, comprobar la posible, afectación ganglionar metastásica y valorar la respuesta a la radioterapia y quimioterapia.

Como ya se ha dicho antes, la FDG no es un marcador tumoral, sino un indicador del metabolismo de la glucosa a nivel celular, por lo que es importante saber diferenciar la captación de FDG que se produce en las estructuras anatómicas normales de aquellas que tienen lugar en lesiones malignas, con el fin de no diagnosticar como patológicas (falsos positivos), las captaciones en estructuras normales en pacientes con tumoraciones malignas.

Ya que la FDG nos indica metabolismo glicídico celular, es frecuente observar captación a nivel de la musculatura estriada del cuello

entre los que se encuentran los músculos de la fonación, debido a la contracción repetida que induce un aumento de la captación de FDG. (Figura 2).

Este hecho a llevado a los especialistas y técnicos en esta técnica exploratoria a considerar la fonación o los trastornos relacionados con ella como un factor muy importante a la hora de interpretar las imágenes obtenidas mediante esta técnica. No hemos de olvidar que sobre todo la musculatura intrínseca laríngea, aunque tiene poca masa, es de las más activas. Por ello es muy importante preparar al paciente correctamente an-

Figura 2. Imagen de PET y RM en paciente que hablaba durante la exploración. Se observa una captación de FDG en músculos cricoaritenoides en su porción más posterior

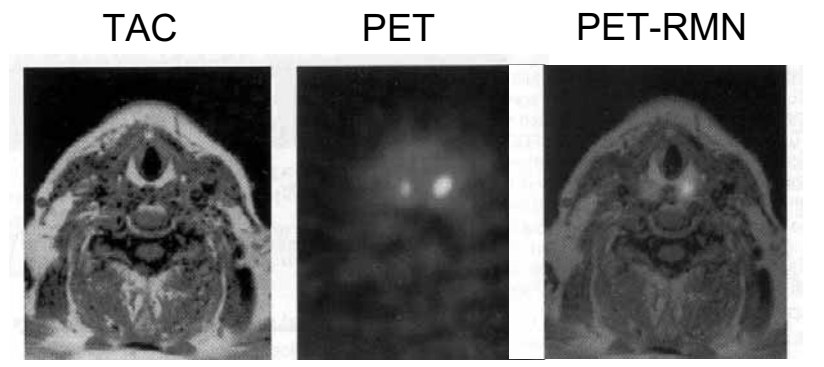
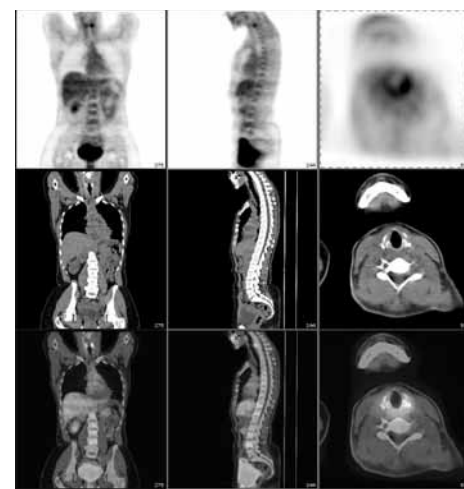
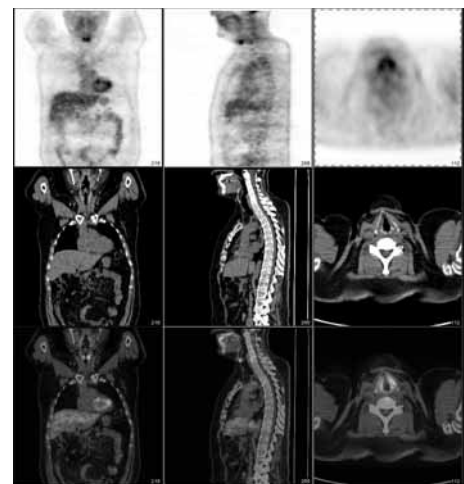


Figura 3a. Cortes coronales, sagitales y axiales de FDG muestra captación en parte anterior del cartilago. **Figura 3b.** Cortes coronales, sagitales y axiales de FDG muestra captación en parte posterior del cartilago



tes de realizar la PET¹⁴. Este debe estar relajado (se administra un miorrelajante), sin tensión. Se le pedirá que no hable antes y durante la prueba con el fin de evitar esa captación en la musculatura laríngea, que nos dificultaría un diagnóstico correcto (Figura 3a y 3b).

La PET, sin que tuviera en un principio este objetivo, se ha convertido en una herramienta que permite valorar el grado de actividad de la musculatura laríngea y en concreto de los músculos tiroaritenoideos y vocalis que forman las cuerdas vocales. Dependiendo los músculos intrínsecos de la laringe que se utilicen durante la fonación, se observará una captación de FDG en la región anterior o posterior o posterior de la laringe.

Puede ocurrir que el paciente haya forzado la voz o haya estado llorando la noche anterior, incluso antes o durante la realización de la exploración. En ese caso se observará una captación simétrica parecida a la que se ve durante la fonación.

Por otro lado, los antecedentes del paciente en relación con una parálisis de cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente (cáncer de pulmón, tiroidectomías e intervenciones cardiovasculares) o de tipo idiopático, ha permitido observar como mediante el PET se puede tener una información muy precisa del grado de funcionalidad de un determinado grupo muscular laríngeo, bien porque esté disminuido en el caso de una parálisis de cuerdas vocales o aumentado en el caso de una hiperfunción compensadora.

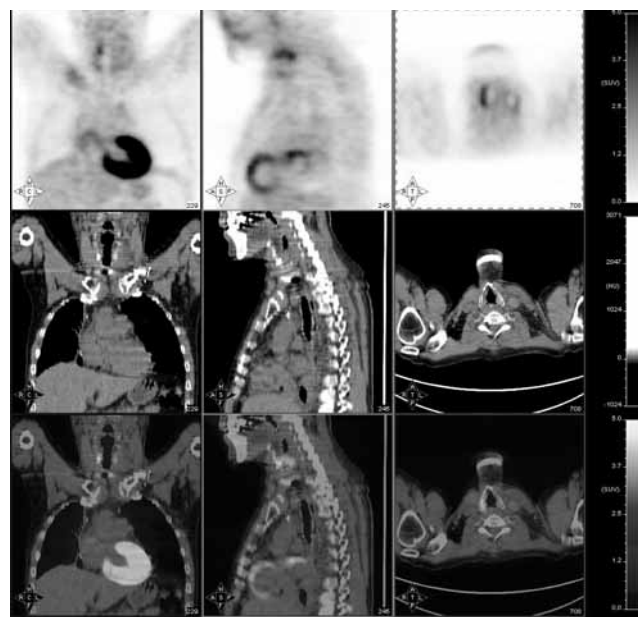
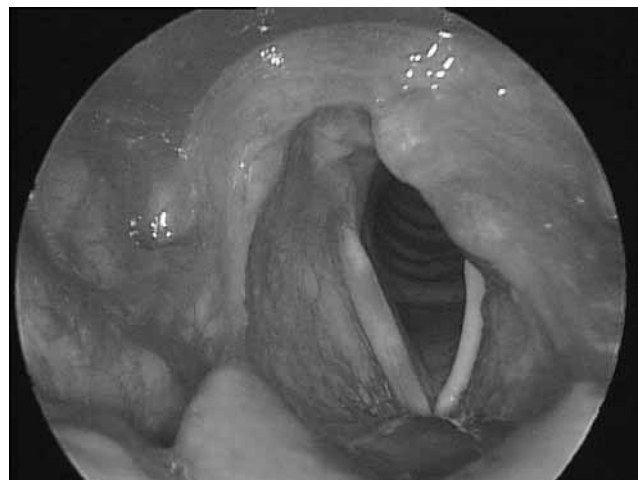
De esta manera en los casos de parálisis de cuerda vocal (Figura 4a) se producirá una captación asimétrica de las cuerdas vocales debido a que la cuerda vocal no paralizada, tendrá una mayor captación de FDG (para compensar la parálisis se produce una hiperfunción de dicha cuerda) respecto a la cuerda paralizada. Es preciso conocer estos hechos, pues en un paciente que se realice un PET con el fin de valorar una posible recidiva en el área de cabeza y cuello, una captación asimétrica en las cuerdas vocales en un paciente con lesión del recurrente, confirmada posteriormente con laringoscopia indirecta, puede inducir a errores diagnósticos.

En las figuras 4b y 4c se muestra dos casos en los que se observa una captación asimétrica a nivel de las cuerdas vocales, debido a una parálisis del nervio recurrente izquierdo.

Están aún por establecer las posibles aplicaciones y el valor que pueda tener en el diagnóstico diferencial entre una fijación de cuerda vocal, por ejemplo por una fijación de la articulación cricoaritenoides, y una parálisis; en la valoración de la recuperación después de una parálisis y en la valoración de la posible reinnervación; en los problemas distónicos o cualquier otra alteración que suponga un cambio en la actividad metabólica de la musculatura intrínseca.

Seguramente en los próximos años comprobaremos cómo los avances tecnológicos permitirán aumentar el grado de discriminación y precisión hasta el punto de poder determinar la actividad de estructuras cada vez más pequeñas y localizables, de grupos músculos o haces musculares concretos, de receptores de membrana, etc...

Figura 4a. La parálisis de cuerda vocal izquierda (es la situada a la derecha de la imagen, por estar invertida en la laringoscopia) **Figura 4b.** Imagen de parálisis de cuerda vocal izquierda. Se observa captación en la cuerda vocal derecha como consecuencia de la hiperfunción compensatoria. **Figura 4c.** Imagen de parálisis de cuerda vocal izquierda. Se observa captación en la cuerda vocal derecha como consecuencia de la hiperfunción compensatoria.



Bibilografía

- 1 Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. Proc Natl Acad Sci USA 2000 1; 97(16): 9226-33.
- 2 Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman E, Phelps ME. A tabulated Summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001, 42: 1S-93S.
- 3 Olson AL, Pessin JE. Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter family. Annu Rev Nutr 1996; 19:235-56.
- 4 Bender D, Munk OL, Feng HQ, Keiding S. Metabolites of (18)F-FDG and 3-O-(11)C-methylglucose in pig liver. J Nucl Med 2001; 42(11): 1673-8.
- 5 Wiebe LI. FDG metabolism: quacumque sunt vera... J Nucl Med 2001;42(11): 1679-80
- 6 Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Eur J Nucl Med. 1996; 23(12): 1641-74.
- 7 Zierler K. Whole body glucose metabolism. Am J Physiol 199, 276: E409-26.
- 8 Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. Cancer Res. 1999 59(18): 4709-14.
- 9 Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. Nucl Med Commun. 1998,19(2): 97-105.
- 10 Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, Berger MR, Altmann A, van-Kaick G. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. Nucl Med Biol. 1994, 21(6): 827-34.
- 11 Smith TAD. The rate-limiting step for tumor [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) incorporation. Nucl Med Biol 2001; 28: 1-4.
- 12 Hidemasa Uematsu et al. Coregistration of FDG PET and MRI of the Head and Neck Using Normal Distribution of FDG. J Nucl Med 1998; 39: 2121-27.
- 13 Roland Hustinx et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. Eur J Nucl Med 1999; 26: 1345-48.
- 14 Lale Kostakoglu et al. Speech-related visualization of laryngeal muscles with Fluorine-18-FDG. J Nucl Med 1996; 37: 1771-73.

Si para ti haber estudiado en la Universidad de Navarra es ser universitario de por vida, piensa que hay jóvenes que quieren estudiar en tu Universidad pero necesitan TU ayuda.

Programa de Becas Alumni Navarrenses Espíritu universitario.

Contribuye al Programa de Becas Alumni Navarrenses rellenando el formulario disponible en:

www.unav.es/alumni/becas

o poniéndote en contacto con Alumni en:

Universidad de Navarra. Edificio Central

31080 Pamplona, España

Tel 948 425 608 Fax 948 425 619

alumni@unav.es

