

Original

Concordancia interobservador en el análisis visual y semicuantitativo de las imágenes SPECT ^{123}I -FP-CIT en el diagnóstico del síndrome parkinsoniano

M. Suárez-Piñera^{a,*}, M.L. Prat^b, A. Mestre-Fusco^a, J. Fuertes^a, S. Mojá^c y E. Balaguer^d

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar CRC-MAR, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General de Catalunya CRC-DMN, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^c Departamento de Estadística AMIB-IMIM, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), Barcelona, España

^d Servicio de Neurología, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2010

Aceptado el 9 de febrero de 2011

On-line el 27 de abril de 2011

Palabras clave:

Parkinson

Transportadores de dopamina (DAT)

SPECT ^{123}I -FP-CIT

Scans Without Evidence of Dopaminergic

Deficit (SWEDD)

RESUMEN

Objetivos: El SPECT ^{123}I -FP-CIT permiten identificar el deterioro presináptico de la vía dopaminérgica mediante el estudio de los transportadores de la dopamina (DAT). Un análisis correcto de las imágenes SPECT contribuye una adecuada interpretación y diagnóstico de los trastornos del movimiento. **Objetivos:** 1. Comparar el análisis visual y semicuantitativo del SPECT ^{123}I -FP-CIT. 2. Evaluar el acuerdo interobservador en ambos análisis. 3. Buscar un punto de corte del análisis semicuantitativo que permita discriminar SP primarios de no SP primarios.

Métodos: Se realizó un ^{123}I -FP-CIT SPECT a 32 pacientes con sospecha clínica de SP primario de no SP primario. El análisis visual y semicuantitativo fueron realizados de forma independiente por dos médicos nucleares. El análisis visual se basó en la interpretación visual de las imágenes. El análisis semicuantitativo se determinó como la relación entre la actividad específica y la no específica. Se calcularon S, E, VPP y VPN. La comparación de los datos se realizó usando el test ANOVA seguido de la corrección de Bonferroni. El coeficiente de correlación intraclass y la Kappa estadística midieron el grado de acuerdo interobservador de ambos análisis respectivamente. Se generó una curva ROC del análisis semicuantitativo.

Resultados: El análisis visual mostró una S de 86% y una E de 100–88% en el diagnóstico diferencial del SP primario del no SP primario. El análisis semicuantitativo mostró una hipocaptación gradual proporcional al grado de severidad objetivado en el análisis visual. El análisis semicuantitativo no mostró ninguna información adicional al visual. El coeficiente de correlación intraclass y la Kappa estadística mostraron unos valores de 0,92 y 0,80 respectivamente. El dintel para diferenciar SP primarios de no SP primarios fue de 1,9 como índice putaminal.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Interobserver agreement in the visual and semi-quantitative analysis of the ^{123}I -FP-CIT SPECT images in the diagnosis of Parkinsonian syndrome

ABSTRACT

Keywords:

Parkinson

Dopamine transporter (DAT)

^{123}I -FP-CIT SPECT

Scans Without Evidence of Dopaminergic

Deficit (SWEDD)

Aims: Using ^{123}I -FP-CIT SPECT images makes it possible to identify presynaptic deterioration of the dopaminergic pathway by studying the dopamine transporter (DAT). A correct analysis of the SPECT images contributes to an adequate interpretation and diagnosis of movement disorders. **Aims:** 1. To compare visual and semiquantitative analysis of ^{123}I -FP-CIT SPECT images in patients with movement disorders. 2. To evaluate interobserver agreement in visual and semiquantitative analysis. 3. To obtain a cut-off in the semiquantitative analysis to discriminate primary Parkinsonism Syndrome (PS) from non-primary PS.

Methods: A ^{123}I -FP-CIT SPECT was performed in 32 patients with movement disorders suggestive of primary PS. Visual and semiquantitative images analyses were performed independently by two nuclear medicine physicians. Visual analysis was based on the visual interpretation. Semiquantitative analysis was calculated as specific uptake (caudate, putamen and striatum) versus non-specific uptake (occipital). Sensitivity, specificity, PPV, and NPV were calculated. Data were compared using ANOVA test followed by Bonferroni post-hoc test. Interobserver agreement of the visual and semiquantitative analysis was assessed by intraclass correlation coefficient and Kappa statistics, respectively. ROC curve was generated with semiquantitative data.

Results: Visual analysis showed 86% sensitivity and 100–88% specificity for the differential diagnosis of primary PS from non-primary PS. Semiquantitative analysis showed a gradual hypouptake proportional

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msuarez@crccorp.es (M. Suárez-Piñera).

to the disease severity obtained in the visual analysis. Semiquantitative analysis did not provide any additional information to the visual analysis. Intraclass correlation coefficient and Kappa statistics showed 0.92 and 0.80 values, respectively. The Cut-off value to differentiate primary PS from non-primary PS was 1.9 on the putamen index.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

El temblor esencial (TE) es una de las causas más comunes de patología neurológica y es el trastorno de movimiento con mayor incidencia y prevalencia en la población adulta^{1,2}. Sin embargo y pese a ser una entidad bien caracterizada desde 1887, el TE es diagnosticado como un síndrome parkinsoniano (SP) hasta en un 25% de los pacientes¹. Se denomina síndrome parkinsoniano o parkinsonismo a un grupo de trastornos caracterizados por la existencia de rigidez, bradicinesia y la escasez de movimientos con frecuencia asociados a temblor de reposo. Los síndromes parkinsonianos se dividen en dos grandes grupos: primarios y secundarios. Dentro del primer grupo se incluye la enfermedad de Parkinson (EP) y los parkinsonismos atípicos, también conocidos como síndromes parkinson-plus. Los parkinsonismos primarios tienen como base etiopatogénica un deterioro de la vía dopaminérgica nigroestriatal y por lo tanto con afectación presináptica. Una de las consecuencias de esta afectación es la disminución de los transportadores de dopamina (DAT) y otros marcadores presinápticos. En cambio, los SP secundarios no presentan afectación nigroestriatal y por consiguiente no hay una reducción inicial de los DAT. Los SP son sobrediagnosticados y sobretratados en un 15-47%, según los centros y la experiencia en trastornos del movimiento^{3,4}. Pese a que los síntomas del TE y de los SP son característicos y existen unos criterios diagnósticos clínicos de EP establecidos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de Parkinson de Inglaterra, en la práctica clínica se dan una serie de situaciones que crean dudas al hacer un diagnóstico diferencial entre ambas entidades. La aparición de asimetrías, temblor de reposo, hipertonia u otros síntomas parkinsonianos aislados no son infrecuentes como síntomas añadidos en el TE, principalmente en pacientes de edad más avanzada, lo que dificulta el diagnóstico del TE. Establecer un diagnóstico diferencial entre ambas entidades es fundamental para proporcionar un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida de estos pacientes así como el pronóstico, el cual es relativamente benigno en el caso del TE. Una de las herramientas más útiles en la actualidad para establecer un correcto diagnóstico, es el estudio de los DAT mediante el uso del SPECT con ¹²³I-FP-CIT⁵⁻⁹ (DaTSCAN®, GE Healthcare).

Los DAT son unas proteínas Na⁺/Cl⁻ dependientes, localizadas en la membrana de las neuronas dopaminérgicas presinápticas. Su función es regular los niveles de dopamina en el espacio sináptico controlando la interacción de la dopamina con los receptores dopaminérgicos post-sinápticos. La disminución en la densidad de los DAT ha sido considerada como un «surrogate marker» de la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales¹⁰⁻¹² base etiopatogénica de los SP primarios.

El iofluopano es un derivado de la cocaína que se une con alta afinidad al transportador presináptico de la dopamina (DAT). Esta característica permite que el SPECT con un ligando como es el ¹²³I-iofluopano (¹²³I-FP-CIT) sea utilizado como un marcador secundario de la integridad de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, afectadas en los síndromes parkinsonianos primarios y conservada en los SP secundarios y en el TE. Existen varias publicaciones que han demostrado la utilidad del SPECT con ¹²³I-FP-CIT en el estudio de los SP^{5,6,9,13-17}. Además de las limitaciones ya conocidas de la técnica: no permite diferenciar entre los distintos parkinsonismos degenerativos con afectación presináptica (enfermedad de Parkinson [EP], parálisis supranuclear progresiva

[PSP], atrofia multisistémica [AMS] y degeneración córtico basal [DCB]⁹ y no permite evaluar respuesta al tratamiento¹⁸⁻²⁰) existe otra limitación, aproximadamente un 5-10% de los pacientes con diagnóstico clínico de parkinsonismo degenerativo el SPECT con ¹²³I-FP-CIT es normal²¹. Este grupo de pacientes ha sido denominado *Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit* (SWEDD)²¹⁻²³, pacientes clínicamente identificados como SP y sin evidencia de disfunción de la vía dopaminérgica mediante estudios de neuroimagen funcional, tanto SPECT con ¹²³I-FP-CIT como PET con ¹⁸F-DOPA.

El SPECT con ¹²³I-FP-CIT se interpreta mediante el análisis visual de las imágenes en la práctica clínica habitual, no estando claramente definida la utilidad de la semicuantificación en el diagnóstico del SP y más en aquellos casos con resultados discrepantes entre la clínica y el análisis visual.

Otro aspecto menos explorado es el grado de acuerdo interobservador tanto en el análisis visual como semicuantitativo del SPECT con ¹²³I-FP-CIT. Esto es, se desconoce si la conclusión final de la interpretación de estos estudios es la misma independientemente del observador y si en aquellos casos dudosos o con pobre correlación con la clínica se mantienen estos resultados independientemente del observador que interpreta los estudios SPECT.

Los objetivos de este trabajo son: 1. Evaluar la aportación del análisis semicuantitativo de las imágenes SPECT con ¹²³I-FP-CIT al análisis visual en el diagnóstico de los SP. 2. Medir el grado de acuerdo interobservador tanto del análisis visual como semicuantitativo de los estudios SPECT con ¹²³I-FP-CIT en pacientes con sospecha de SP. 3. Establecer un punto de corte en los resultados de la semicuantificación que permita discriminar lo mejor posible entre sujetos con SP primario y no SP primario.

Material y métodos

Sujetos

Estudio observacional retrospectivo de 32 pacientes (14 mujeres y 18 hombres), edad media de 70 ± 9.3 (40-83) años, en estudio por presentar un trastorno del movimiento y sospecha clínica de SP según los criterios de la *Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Findley LJ).

Se excluyeron a aquellos pacientes con enfermedad orgánica severa y/o patología psiquiátrica. Se retiraron todos aquellos fármacos que pueden interferir en la captación del ¹²³I-FP-CIT, durante un período de al menos 5 semividas del fármaco previas a la realización del SPECT, entre los fármacos se encuentran: anfetaminas, bezatropina, bupropiona, cocaína, mazindol, metilfenidato, fentermina y sertralina

A todos los pacientes se les hizo un seguimiento clínico, llevado a cabo por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, durante un período de tiempo nunca menor de 18 meses.

Los resultados del análisis visual y semicuantitativo de todos los pacientes se confirmaron según el seguimiento clínico y/o la respuesta al tratamiento con antiparkinsonianos.

Diseño del estudio y protocolo del SPECT

Se realizó un SPECT cerebral a las 4 horas de la administración endovenosa de 185 MBq (5 mCi) de ¹²³I-FP-CIT a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. La glándula tiroidea previamente

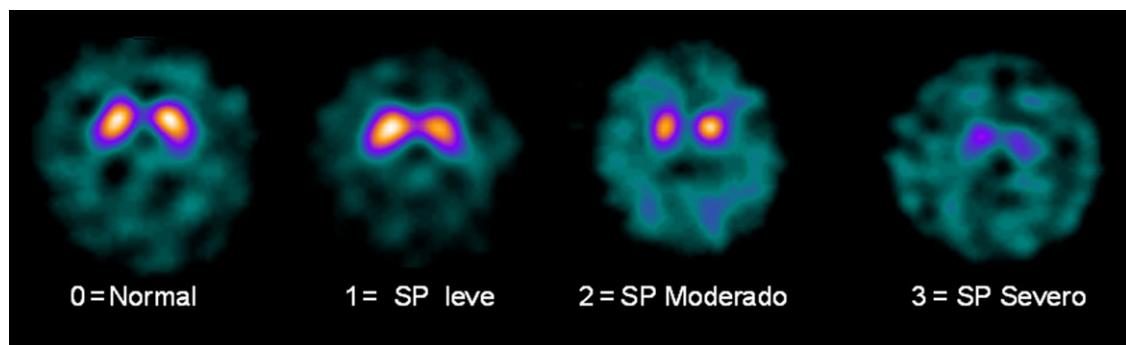


Figura 1. Imágenes de SPECT con ^{123}I -FP-CIT en sujetos con sospecha de SP, que muestran la clasificación de los estudios según el análisis visual de las imágenes. 0. normal: intensa captación homogénea, bilateral y simétrica en estriados (caudados y putámenes); 1. patológico leve: hipocaptación asimétrica de uno de los putámenes; 2. patológico moderado: hipocaptación simétrica en ambos putámenes, y 3. severa: hipocaptación simétrica en ambos putámenes o ausencia de captación en putámenes más hipocaptación de al menos un caudado.

se bloqueó con solución de lugol al 5% (0,5 cc), vía oral 60 minutos antes de la administración del radioligando. La adquisición de las imágenes se realizó en un tomógrafo de doble cabezal Millenium MG (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) equipado con colimadores de baja energía y alta resolución. Los estudios SPECT fueron adquiridos usando los siguientes parámetros: matriz 128×128 , 90 proyecciones en una órbita circular de 360° , 30 segundos por proyección. La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante retroproyección filtrada con un filtro Butterworth (0,4/10). El grosor de los cortes fue de 4,42 mm. Se realizó corrección de atenuación utilizando el método de Chang usando un coeficiente de $\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$.

Análisis de las imágenes

Análisis visual

Se realizó mediante la interpretación visual de las imágenes SPECT con ^{123}I -FP-CIT en todos los cortes en proyección transaxial. Se valoró el grado de intensidad de la captación del radioligando a nivel de los estriados (caudado y putamen), el grado de asimetría y la actividad de fondo del trazador. El análisis visual se estadificó en: 0. normal: captación homogénea, bilateral y simétrica a nivel de ambos estriados (caudados y putámenes) con ausencia de actividad de fondo; 1. alteración en la captación leve: hipocaptación asimétrica de un putamen; 2. alteración moderada: hipocaptación simétrica en ambos putámenes, y 3. alteración severa: hipocaptación severa simétrica en ambos putámenes o ausencia de captación en putámenes más hipocaptación de al menos un caudado (fig. 1).

Análisis semicuantitativo

Se obtuvo el cociente entre la captación específica (estriado: caudado y putamen) y la no específica (occipital), calculado sobre un sumatorio de tres cortes adyacentes en la proyección transaxial que mostraban el mayor grado de intensidad en la captación estriatal. Se dibujaron manualmente áreas de interés (ROIs) alrededor de caudados y putámenes y de forma especular se ajustaron sobre el caudado y putamen contralateral como regiones de actividad específica (fig. 2). La ROI del occipital, como región de referencia, se dibujó de forma automática posicionándola de forma manual y manteniendo un tamaño fijo en todos los pacientes de 237 píxeles por corte. El cálculo se estableció como: (actividad estriatal [caudado y putamen, por separado]/captación occipital).

Todos los estudios fueron analizados tanto visual como semicuantitativamente de forma ciega e independiente por dos médicos especialistas en Medicina Nuclear experimentados en la interpretación de los estudios SPECT con ^{123}I -FP-CIT, a los que se les denominará observador 1 y observador 2.

Análisis estadístico

Se utilizó el test de ANOVA para evaluar las diferencias entre la captación de ^{123}I -FP-CIT en el putamen y caudado respecto al occipital. Se utilizó posteriormente la corrección para comparaciones múltiples de Bonferroni para establecer la significación estadística de las diferencias entre los grupos.

El coeficiente de correlación intraclass y el índice Kappa se utilizaron para evaluar el grado de acuerdo interobservador del análisis semicuantitativo y del análisis visual respectivamente.

Así mismo, se generó la curva ROC para determinar la capacidad de discriminación de la semicuantificación respecto la presencia de la enfermedad, calculando el área bajo la curva, e indicando, para el mejor punto de corte hallado, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Para todos los análisis se asumió una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. Los análisis se realizaron mediante SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Los datos epidemiológicos y clínicos aparecen resumidos en la tabla 1.

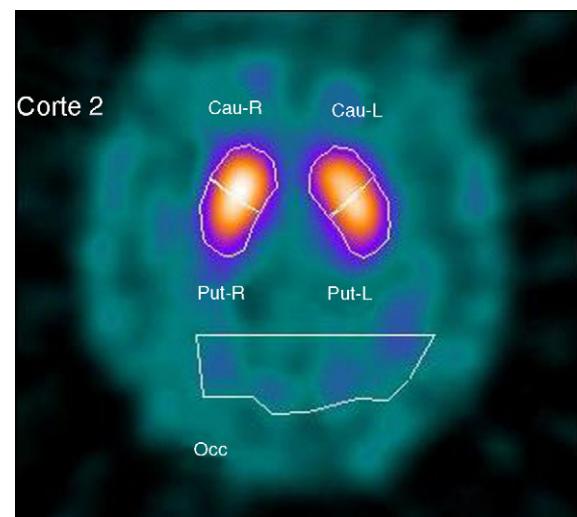


Figura 2. ROIs dibujadas sobre las imágenes SPECT con ^{123}I -FP-CIT, de forma manual alrededor del putamen y del caudado más preservado como regiones de actividad específica y de forma especular y manual se ajustaron sobre el putamen y el caudado contralateral. ROI dibujada de forma semiautomática sobre el occipital como región de referencia.

Tabla 1

Datos demográficos y resultados del análisis visual y semicuantitativo del SPECT con ^{123}I -FP-CIT realizado por dos observadores de forma independiente sobre 31 pacientes en estudio por sospecha de SP. El análisis semicuantitativo muestra los resultados obtenidos utilizando el putamen como región de interés

Paciente	Edad	Sexo	Observador 1			Observador 2			Confirmación
			Putl/occ	PutD/occ	Ánalisis visual	Putl/occ	PutD/occ	Ánalisis visual	
1	71	M	2,24	2,34	0	1,92	2,14	0	Fármacos
2	80	H	1,75	1,24	3	1,71	1,22	3	SP
3	80	H	1,72	1,7	2	1,43	1,41	2	SP
4	67	H	2,37	2,22	0	2,26	2,18	0	Fármacos
5	65	M	1,21	1,24	3	1,31	1,55	3	SP
6	80	M	2,17	1,75	2	2,23	1,83	2	SP
7	83	M	2,35	2,16	0	2,08	2,01	0	SP
8	70	H	2,29	2,29	0	2,22	2,34	0	TE
9	83	H	1,96	1,63	2	1,97	1,75	1	SP
10	57	M	1,96	1,97	0	1,78	1,77	0	SP
11	72	M	2,07	1,68	2	1,72	1,55	1	SP
12	40	H	2,7	2,99	0	2,55	2,54	0	Tremblor inesp.
13	65	H	1,25	1,42	3	1,13	1,24	3	SP
14	58	H	2,65	2,68	0	2,35	2,43	0	Distoria
15	73	M	1,63	1,95	2	1,63	1,96	3	SP
16	63	H	1,26	1,24	3	1,03	1,17	3	SP
17	75	M	2,87	2,24	0	2,54	2,18	1	SP
18	81	M	2,53	2,12	1	2,41	2,27	0	TE
19	79	H	1,71	1,94	2	1,48	1,61	3	SP
20	81	M	1,46	1,69	2	1,48	1,73	3	SP
21	70	H	1,35	1,52	2	1,5	1,63	2	SP
22	59	M	1,55	1,36	3	1,54	1,45	3	SP
23	82	M	1,34	1,39	2	1,75	1,77	2	SP
24	64	H	1,11	1,19	3	1,15	1,14	3	SP
25	72	H	1,58	1,4	2	1,73	1,65	2	SP
26	77	H	2,18	2,05	0	2,14	2,2	0	TE
27	79	H	2,01	1,94	0	2,01	1,9	0	TE
28	63	H	1,28	1,18	3	1,15	1,05	3	SP
29	60	M	1,28	1,2	3	1,26	1,2	3	SP
30	62	M	2,43	2,24	1	2,48	2,49	0	SP
31	69	H	2,76	2,66	0	2,4	2,29	0	Fármacos

Un paciente fue excluido del estudio por problemas técnicos en la adquisición de las imágenes ^{123}I -FP-CIT.

El análisis visual realizado por el observador 1 mostró 11 SPECT con ^{123}I -FP-CIT normales (35,4%) y 20 con alteración de la captación. De estos últimos, dos (6%) fueron clasificados como leves, 10 (32%) como moderados y 8 (26%) como severos. En el seguimiento clínico tres de los sujetos considerados como normales se filiaron como SP primarios, siendo por lo tanto etiquetados de 3 FN. De los 20 pacientes con un resultado patológico en el análisis visual del SPECT con ^{123}I -FP-CIT, 19 fueron confirmados y un paciente se consideró normal (no SP) en el seguimiento clínico, por lo que se etiquetó como 1 FP. La validez diagnóstica del análisis visual mostró unos resultados de $S=86\%$, $E=88\%$, $VPP=95\%$ y un $VPN=72\%$ (tabla 2).

El análisis visual realizado por el observador 2 mostró 12 SPECT con ^{123}I -FP-CIT normales (38,7%) y 19 patológicos, de estos últimos tres (9,6%) fueron clasificados como leves, 5 (16,1%) como moderados y 11 (35,4%) como severos. Al igual que en el observador 1, tres de los sujetos considerados como normales (no SP) en el análisis visual (dos de ellos fueron los mismos sujetos que en el observador 1) en el seguimiento clínico se identificaron como SP primarios (3 FN). Todos los sujetos considerados patológicos en el análisis visual se confirmaron clínicamente (0 FP). La validez diagnóstica del análisis visual mostró unos resultados de $S=86\%$, $E=100\%$, $VPP=100\%$ y un $VPN=75\%$ (tabla 2).

Tabla 2

Valores de exactitud diagnóstica obtenidos en el análisis visual de las imágenes del SPECT con ^{123}I -FP-CIT en ambos observadores

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Observador 1	86	88	95	72
Observador 2	86	100	100	75

La semicuantificación realizada por ambos observadores de forma independiente demostró una reducción significativa (ANOVA $p=0,0001$) en la densidad de los DAT, en todos los sujetos con alteración en la captación en el análisis visual y en todas las áreas estriatales evaluadas (fig. 3). La reducción en la densidad de los DAT fue mayor cuanto mayor era el grado de severidad en la interpretación del análisis visual. La corrección de Bonferroni mostró diferencias significativas entre los estudios ^{123}I -FP-CIT valorados visualmente como normales y alteración moderada y entre los normales y alteración severa, pero no hubo diferencias significativas entre normales y alteración leve de la captación. Señalar que los dos pacientes con resultados discordantes entre al análisis visual realizado por ambos observadores y la confirmación clínica, fueron considerados también no SP en el análisis semicuantitativo realizado de forma independiente por ambos observadores.

La curva ROC obtenida midió la capacidad de discriminación de la semicuantificación, utilizando como región de interés el putamen (putamen/occipital), respecto a la presencia o no de la enfermedad (SP primario), obteniendo un área bajo la curva de 0,826 IC 95% (0,627-1). El mejor punto de corte posible se obtuvo en el valor 1,9 del índice putaminal, que ofrece una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 78,3% (fig. 4).

La interpretación semicuantitativa de los estudios realizados por ambos observadores mostró un alto grado de acuerdo interobservador, tal y como demostró el coeficiente de correlación intraclass con un valor de 0,92 para el putamen (región diana en la evaluación de los SP) y de 0,91 para el estriado global.

Se obtuvo un índice Kappa (IC 95%) de 0,80 al medir el grado de acuerdo interobservador en la interpretación visual de las imágenes valorando SP primarios /no SP primarios. Esto es, hubo un acuerdo interobservador en 28 de 31 pacientes en el análisis visual al identificar SP de no SP. Al tener en cuenta el grado de severidad de la enfermedad (leve, moderado, severo) el índice Kappa (normales/

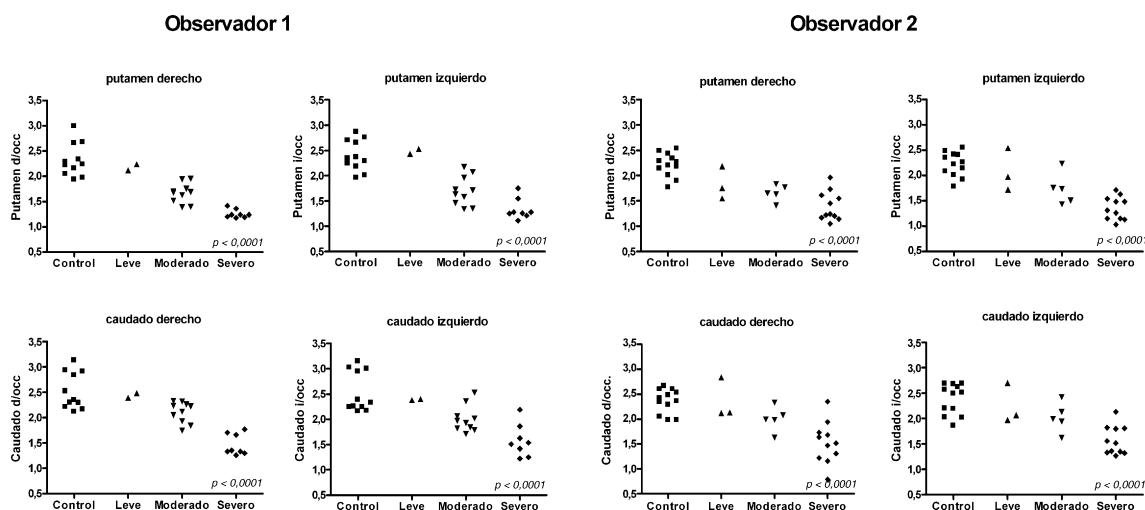


Figura 3. Resultados de la semicuantificación de los estriados (putamen y caudado separados) derechos e izquierdos, como regiones de interés, obtenidos por el observador 1 y 2 en 31 pacientes con sospecha de SP. El scatter-plot muestra un descenso en los valores de la semicuantificación de ambas regiones relacionado con el grado de severidad de la enfermedad, con resultados estadísticamente significativos ($p < 0,0001$). También se observa visualmente el acuerdo interobservador en los resultados de la semicuantificación.

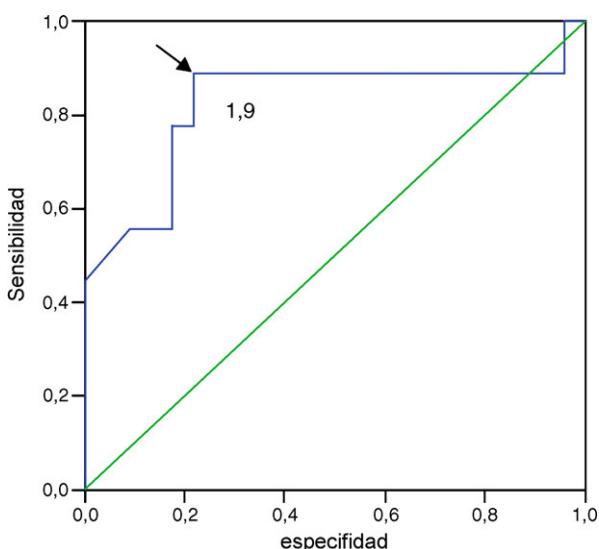


Figura 4. La curva ROC con un AUC 0,826 IC 95% (0,627-1). Mostró como mejor valor en la semicuantificación putamen/occipital un valor de 1,9. Resultados de la semicuantificación del putamen/occipital con un valor $\leq 1,9$, permitirían identificar pacientes con SP con una S del 88,9% y E del 78,3%.

patológicos leve, moderado, severo) se redujo a 0,63. Se añadieron 5 resultados en desacuerdo evaluando el grado de severidad de la enfermedad, siendo el desacuerdo interobservador en un grado de severidad, de leve a moderado o de moderado a severo nunca de leve a severo.

Discusión

Este trabajo al igual que otros previos confirma la utilidad del SPECT con ^{123}I -FP-CIT en el diagnóstico de los parkinsonismos degenerativos y en el diagnóstico diferencial entre SP y TE e indirectamente el papel de la disminución en la densidad de los DAT como un «surrogate marker» de los SP primarios.

La disminución de la densidad de los DAT en los pacientes con diagnóstico clínico de SP se identificó en el SPECT con ^{123}I -FP-CIT, tanto en el análisis visual como semiquantitativo de las imágenes. Los valores S y E fueron semejantes a los obtenidos en otras series²⁴. Los resultados del análisis visual y semiquantitativo

fueron consistentes sin objetivarse diferencias significativas entre los mismos.

Se objetivó una disminución en la densidad de los DAT a nivel estriatal en la semicuantificación proporcional al grado de severidad de la enfermedad valorado en el análisis visual, con resultados estadísticamente significativos $p < 0,0001$ (test de ANOVA). Esta disminución está en concordancia con la pérdida de neuronas dopaminérgicas estriatales que se relacionan con la severidad y el tiempo de evolución de la enfermedad¹. Sin embargo al aplicar la corrección de Bonferroni al test de ANOVA no se evidenciaron diferencias significativas entre el grupo de sujetos leves y controles en esta muestra, existiendo valores en la semicuantificación que se solapan en los dos grupos de sujetos. Es cierto que el tamaño muestral es limitado y al realizar la clasificación según el grado de severidad del déficit de DAT de cada grupo aún es más reducido, no pudiendo descartar que ante un tamaño muestral mayor la semicuantificación pudiese ayudar a diferenciar entre controles (no SP) y SP leve.

El análisis visual realizado por ambos observadores mostró en tres pacientes un SPECT con ^{123}I -FP-CIT normal (dos de ellos los mismos sujetos en ambos observadores) que posteriormente y según criterios clínicos se confirmaron como SP primario. El análisis semiquantitativo realizado por los dos observadores de forma independiente también identificó a estos mismos sujetos como normales. Nos encontramos ante una concordancia entre los resultados del análisis visual y el semiquantitativo de las imágenes SPECT y una discordancia entre ambos análisis y la confirmación clínica, lo que hizo que estos dos sujetos fuesen considerados finalmente como 2 FN del SPECT. Se revisaron los 2 SPECT y sus respectivos análisis no encontrándose ninguna causa que justificase o que hiciese modificar la interpretación de estos dos estudios. El análisis semiquantitativo no aportó información adicional al análisis visual en aquellos casos con dudas o con resultados discordantes con la clínica.

En la literatura existen varias publicaciones²¹⁻²³ que hacen referencia a un grupo heterogéneo de pacientes con temblor asimétrico y sin evidencia de un déficit en la vía dopaminérgica por técnicas de neuroimagen, etiquetados como SWEDDs. Se han barajado varias hipótesis en un intento por filiar este grupo de pacientes: 1. EP en estadios iniciales en la que no se identifica el déficit de la actividad dopaminérgica. 2. Distonía con una dudosa respuesta a análogos de la dopamina. 3. Entidad diferente de la EP⁸. Schiwingenschuh P et al²⁵, mostraron una serie de 25 pacientes identificados como SWEDDs y ninguno de ellos respondió a la levo-dopa, fomentando la idea de que se tratase de otra entidad distinta de

la EP. Morris PK²⁶ en el REAL-PET estudio, mostró en 21 pacientes identificados como SP según criterios clínicos, (11%) del total de los incluidos, estudios PET con F-DOPA normales. A 19 de estos pacientes se les repitió el PET con F-DOPA dos años después y continuaba siendo normal pese a persistir la clínica de temblor asimétrico postural y de reposo. Marek K⁸ mostró resultados semejantes en el estudio ELL-DOPA, en este caso realizando el examen de los DAT a través del B-CIT SPECT. Los resultados del SPECT fueron normales en 21 pacientes (15%) y 4 años después pese a persistir la clínica compatible con SP, el estudio B-CIT SPECT continuaba siendo normal. El SPECT con ¹²³I-FP-CIT y el PET con F-DOPA parecen desempeñar un papel fundamental en la identificación de estos pacientes así como en el manejo de los mismos, hasta la fecha con un tratamiento y una evolución distinta al de la enfermedad de Parkinson.

El seguimiento aún no prolongado, la ausencia de un SPECT de control y la ausencia de histopatología de estos pacientes etiquetados finalmente según la clínica como FN, hace que en nuestra serie no podamos confirmar que nos encontramos ante pacientes SWEDDS, sin embargo esta opción no debe de ser desestimada dada la evolución clínica y la concordancia entre los dos observadores en ambos análisis visual y semicuantitativo.

La curva ROC con un AUC de 0,826 mostró en los resultados de la semicuantificación como mejor punto de corte para discriminar SP/no SP un valor de 1,9 en el índice putaminal. Esto implicaría que valores iguales o inferiores a 1,9 en la semicuantificación de las imágenes podrían identificar sujetos con una disminución en la densidad de DAT compatible con un SP con una S del 88,9% y una E del 78,3%. Estos valores, por lo tanto, no aumentan la exactitud diagnóstica de la prueba respecto a los obtenidos al realizar solamente el análisis visual, con el que se obtenía una S y una E de 86% y 88-100% respectivamente. En base a los resultados de esta muestra y junto con otros publicados^{17,24,27,28} en la literatura, consideramos que el análisis semicuantitativo no aporta información adicional al análisis visual de las imágenes SPECT con ¹²³I-FP-CIT en la práctica clínica habitual del diagnóstico del SP.

Por otro lado no debemos olvidarnos que al igual que en la mayoría de la patología neurodegenerativa, el diagnóstico inicial y en base al que se decide la estrategia terapéutica de cada paciente es un diagnóstico realizado en base a criterios clínicos. Se sabe que la pérdida de neuronas dopaminérgicas, base etiopatogénica de esta enfermedad, comienza entre 10-15 años antes de la aparición de los síntomas y por lo tanto del momento en el que podría ser diagnosticada la enfermedad. Nos encontramos ante un diagnóstico en la mayoría de los casos tardío, con un daño neurológico irrecuperable, obteniendo en ocasiones una respuesta al tratamiento antiparkinsoniano limitada. El SPECT con ¹²³I-FP-CIT supone una herramienta fácilmente accesible, que proporciona una valiosa información para realizar este diagnóstico precoz o en estadios tempranos con el consiguiente potencial beneficio clínico para estos pacientes.

Se confirma un alto grado de acuerdo interobservador tanto en el análisis visual como semicuantitativo del SPECT con ¹²³I-FP-CIT. Marshall et al²² publicaron en una muestra de 199 pacientes en estudio por trastornos del movimiento, un alto grado de acuerdo interobservador en el análisis visual de las imágenes SPECT con ¹²³I-FP-CIT al igual que el obtenido en este estudio. Este alto grado de acuerdo interobservador apoya la solidez de la interpretación final de la prueba, ya que ante un protocolo de adquisición y de procesado adecuado y estandarizado, la identificación de sujetos SP primarios de no SP primarios en una muestra de pacientes con trastornos del movimiento, será prácticamente la misma independiente del observador experimentado que analice las imágenes. Lorenzo et al²⁹ desarrollaron un método de semicuantificación de los SPECT ¹²³I-FP-CIT que aplicaron en una muestra de 50 sujetos; 25 pacientes EP con un SPECT cualitativamente patológico y 25 sujetos controles con un SPECT cualitativamente normal. Dos observadores cuantificaron los SPECT de los 50 sujetos encontrando

un coeficiente de correlación muy alto de 0,80-0,90 en el análisis semicuantitativo de las imágenes equiparable al de esta serie. Todas las técnicas de diagnóstico por imagen llevan un cierto grado de subjetividad que implica que puedan existir diferencias interobservador en la interpretación de las mismas. Conocer el grado de acuerdo interobservador en la interpretación de una técnica diagnóstica es un factor que debe ser tenido en cuenta, para obtener un mejor manejo de la técnica y extraer un mayor beneficio diagnóstico de la misma.

Junto con el tamaño muestral, una de las limitaciones que deben asumirse en este estudio es la ausencia de necropsias/biopsias y, por lo tanto, la ausencia de confirmación histopatológica de ninguno de estos pacientes. Esta limitación prácticamente es inherente a toda la patología neurodegenerativa donde el diagnóstico en la práctica habitual se establece en base a criterios clínicos.

Conclusión

El SPECT con ¹²³I-FP-CIT es una técnica de neuroimagen que permite la evaluación *in vivo* de la vía dopaminérgica a través del estudio de los DAT. La alta exactitud diagnóstica del análisis visual sin necesidad de una semicuantificación añadida, junto con el alto grado de acuerdo interobservador hacen de ésta una técnica muy útil en la práctica clínica, en el estudio de los pacientes con trastornos del movimiento y sospecha de TE versus SP.

Creemos pendiente la realización de estudios prospectivos y en la medida de lo posible con confirmación histopatológica de pacientes con sospecha de SP en estadios tempranos para valorar el beneficio clínico de un diagnóstico precoz. Por otro lado debería profundizarse en el papel del SPECT con ¹²³I-FP-CIT en el estudio de los SWEDDS, grupo heterogéneo de pacientes pendiente aún por definir su filiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jancovic J. Essential tremor: a heterogeneous disorder. *Mov Disord*. 2002;17:638-44.
2. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. *Age Ageing*. 2006;35:344-9.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
4. Meara J, Bhownick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing*. 1999;28:99-102.
5. Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:529-34.
6. Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, et al. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:133-40.
7. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:171-82.
8. Marek K, Jennings DL, Seibyl JP. Long-term Follow-Up of patients with Scans without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD) in the ELLDOPA study. *Neurology*. 2005;64 Suppl 1:A274 (abstract).
9. Lorenzo-Bosquet C, Miquel-Rodríguez F, Roca-Bielsa I, Milà M, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J. Contribución de la SPECT cerebral de transportadores de dopamina en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:325-8.
10. Puñal Riobóo J, Varela Lema L, Serena Puig A, Ruano-Ravina A. Efectividad del ioflupane-¹²³I (DaTSCAN[®]) en el diagnóstico de los síndromes parkinsonianos. Una revisión sistemática. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26:375-84.
11. Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse*. 1991;9:43-9.

12. Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *J Neurochem*. 1991;56:192–8.
13. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. An even pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*. 1988;318:876–80.
14. Booij J, Andringa G, Rijks LJ, Vermeulen RJ, De Bruin K, Boer GJ, et al. [^{123}I]FP-CIT binds to the dopamine transporter as assessed by biodistribution studies in rats and SPECT studies in MPTP-lesioned monkeys. *Synapse*. 1997;27:183–90.
15. Tissiing G, Booij J, Bergmans P, et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iod ophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 1998;39:1143–8.
16. Verstappen CC, Bloem BR, Haaxma CA, Oyen WJ, Horstink MW. Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an [^{123}I]IBZM and [^{123}I]FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:502–7.
17. Eerola J, Tienari PJ, Kaakkola S, Nikkinen P, Launes J. How useful is [^{123}I]beta-CIT SPECT in clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1211–6.
18. Berti V, Polito C, Ramat S, Vanzi E, De Cristofaro MT, Pellicanò G, et al. Brain metabolic correlates of dopaminergic degeneration in de novo idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:537–44.
19. Innis RB, Marek KL, Sheff K, et al. Effect of treatment with L-dopa/carbidopa or L-selegiline on striatal dopamine transporter SPECT imaging with [^{123}I]beta-CIT. *Mov Disord*. 1999;14:436–42.
20. Schillaci O, Pierantozzi M, Filippi L, Manni C, Brusa L, Danieli R, et al. The effect of levodopa therapy on dopamine transporter SPECT imaging with [^{123}I]FP-CIT in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1452–6.
21. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord*. 2007;22:2210–5.
22. Marshall VL, Reininger CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [^{123}I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord*. 2009;24:500–8.
23. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003;54:93–101.
24. Ottaviani S, Tinazzi M, Pasquin I, Northdurfter W, Tomelleri G, Fincati E, et al. Comparative analysis of visual and semi-quantitative assessment of striatal [^{123}I]FP-CIT-SPET binding in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2006;27:397–401.
25. Scwingerhuff P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carillo F, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord*. 2010;25:560–9.
26. Morris PK, Real-PET CONSORT. *Ann Neurol*. 2003;54:692–3.
27. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Höfken H, et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord*. 2003;18:977–84.
28. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Höfken H, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]-FP-CIT SPECT imaging: the [^{123}I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000;15:503–10.
29. Lorenzo Bosquet C, Cuberas Borrós G, Miquel Rodríguez F, Caresia P, Aguadé Bruix S, Castell Conesa J. Evaluación cuantitativa del SPET con [^{123}I]-FP-CIT: validación de un método semiautomático. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24:244–9.