

Neuroimágenes sin evidencia de déficit dopaminérgico (SWEDD)

R. Prieto-Tedejo, L. Velasco-Palacios, S- Jorge-Roldán, P. López-Sárnago, E. Cubo

Introducción. Aproximadamente un 10% de los pacientes diagnosticados inicialmente de Enfermedad de Parkinson (E.P.), no presentan alteraciones en la vía dopaminérgica nigroestriatal en su vertiente presináptica; se engloban bajo el acrónimo SWEDDs (Scans without evidence of dopaminergic deficit) [1].

Objetivo. Revisar aquellos aspectos clínicos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial de los SWEDDs, así como las bases del tratamiento.

Desarrollo. Las técnicas complementarias empleadas en el diagnóstico de la E.P. como el DAT-SCAN, han favorecido que se establezca un diagnóstico diferencial entre estas dos entidades: E.P. y SWEDDs, cuya evolución, pronóstico y tratamiento será diferente.

Conclusiones. El término SWEDDs incluye pacientes con temblor de reposo asimétrico y ausencia de disfunción de la vía dopaminérgica nigroestriatal. En casos dudosos la prueba complementaria a realizar es el DAT-SCAN. La hipótesis de que el temblor en SWEDDs pueda ser una forma de distonía primaria debe ser contrastada en futuros estudios [1]. El tratamiento de los pacientes con SWEDDs se basa en fármacos anticolinérgicos.

Palabras clave. DAT-SCAN. Enfermedad de Parkinson. Levodopa. SWEDDs. Temblor distónico. Temblor esencial.

Introducción

Bajo el acrónimo SWEDD (*Subjects Without Evidence of Dopaminergic Deficit*) se engloba a pacientes con temblor de reposo asimétrico pero sin alteración de la vía dopaminérgica nigroestriatal.

Este término ha generado cierta incertidumbre en los últimos años y el diagnóstico de estos enfermos ha sido ampliamente debatido, puesto que algunos autores apuntaban a que se debiesen a errores diagnósticos, ya que no presentan un verdadero temblor de reposo y muchos de ellos tienen actitudes distónicas [2-4].

En los ensayos terapéuticos realizados en los últimos años en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP), se ha constatado que entre el 4 y 14,7% de los sujetos incluidos en dichos estudios [5-10], carecían del característico déficit dopaminérgico por disfunción de la vía nigroestriada en su vertiente presináptica, objetivado en los enfermos con EP, mediante las pruebas de neuroimagen funcional (^{18}F dopa]PET, [123-I]-FP-CIT SPECT (DAT-SCAN)). (Tabla I).

Uno de los primeros estudios en los que apreciaba esta particularidad fue el estudio ELL-DOPA, donde el 14,7% de los pacientes incluidos en el en-

sayo no presentaba el característico déficit dopaminérgico.

Inicialmente, se propuso que este diagnóstico erróneo probablemente fuera debido a la inclusión de pacientes en ensayos terapéuticos en fases muy tempranas de la enfermedad y a una falta de seguimiento a largo plazo.

Posteriormente, y sobre todo tras los estudios, ELLDOPA y REAL-PET las hipótesis planteadas a cerca de estos pacientes fueron: a) que dichos enfermos no tenían una E.P., b) tenían E.P pero sin degeneración presináptica dopaminérgica nigroestriatal, c) estábamos ante una variante de E.P sin degeneración presináptica nigroestriatal, d) era una variante E.P. no identificada, o bien, e) existía una degeneración nigroestriatal todavía no objetivada mediante las pruebas de neuroimagen funcional (PET,SPECT).

En el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, se pudo comprobar que no se beneficiaban de la medicación administrada en los ensayos terapéuticos, pasados cuatro años continuaban sin apreciarse alteraciones a nivel presináptico de la vía dopaminérgica nigroestriatal, no había un marcado empeoramiento clínico y hasta en un 80% de los casos había asociación con temblor distónico.

Servicio de Neurología. Hospital General Yagüe. Burgos, España.

Correspondencia:

Dra. Rosa Prieto Tedejo. Servicio de Neurología. Hospital General Yagüe. Avda. Cid, 96. E-09005 Burgos.

Fax:

+34 947 28 19 65

E-mail:

rosaprietotedejo@hotmail.es

Aceptado:

09.05.12

Cómo citar este artículo:

Prieto-Tedejo R, Velasco-Palacios L, Jorge-Roldán S, López-Sárnago P, Cubo E. Neuroimágenes sin evidencia de déficit dopaminérgico (SWEDD). Rev Neurol 2012; 54 (Supl 4): S41-4.

© 2012 Revista de Neurología

Características clínicas

Las características clínicas que presentan estos pacientes y que nos pueden ayudar a establecer el diagnóstico diferencial con la E.P. son las siguientes:

- *Temblo de reposo asimétrico*, con cierto componente postural. También pueden presentar temblor cefálico; esta última característica apoya el diagnóstico de SWEDDs.
- Falta de una verdadera bradicinesia: en los pacientes con SWEDDs es característico la falta de braceo sin disminución de la amplitud o fatiga ante movimientos alternantes. Se ha constatado que la presencia de lentitud o disminución de la amplitud en movimientos repetitivos de modo aislado son insuficientes para diferenciar entre E.P. y SWEDDs [1].
- Distonía y características típicas de temblor distónico (posición, tareas específicas, sacudidas) son más comunes en pacientes con SWEDDs, de hecho según se recoge en el artículo publicado por Schwingenschuh, la combinación de dos o más características sugestivas de temblor distónico lo presentaban el 96% de los pacientes con SWEDDs [1].

Esta característica es en la que se basan algunos autores para afirmar que estos pacientes pueden tener un temblor distónico, aunque no hay que olvidar que también se puede objetivar una distonía sutil hasta en un tercio de los pacientes con E.P.

Así, con los datos actuales, la presencia de distonía o características de temblor distónico puede orientar hacia el diagnóstico de SWEDD pero no es un claro elemento discriminativo.

- Síntomas no motores como la hiposmia son más prevalentes en E.P. que en SWEDDs (85,3% E.P. frente al 23,8% SWEDDs en el estudio llevado a cabo por Silveira-Moriyama [11]).
- También es un hecho contrastado que hay una diferencia entre ambas entidades en cuanto a la respuesta al tratamiento. En el estudio llevado a cabo por Schwingenschuh el 84% de los pacientes con E.P. presentaron una respuesta positiva a levodopa y sólo el 40% de los SWEDDs se beneficiaron de alguna terapia, generalmente fármacos anticolinérgicos y no respondieron a levodopa. Así mismo en dicho estudio, también se constató que el abandono de tratamiento dopaminérgico no empeoró el temblor en estos pacientes [1,12].
- Otro dato característico es que la mitad de los pacientes con SWEDD tiene una historia positiva familiar, mientras que el porcentaje disminuye a 1/6 de los pacientes con E.P. [13].

- Por lo tanto, las características clínicas que apoyan el diagnóstico de SWEDDs se resumen en: temblor de reposo asimétrico (que generalmente asocia temblor postural), temblor cefálico, falta de una verdadera bradicinesia, distonía, preservación de la función olfatoria (frecuentemente alterada en E.P.), ausencia de progresión clínica y respuesta inconsistente a medicación dopaminérgica [14].

Diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y SWEDD

Establecer el diagnóstico diferencial entre pacientes con SWEDD y aquellos con un síndrome parkinsoniano, basándonos en las características clínicas puede resultar difícil.

De hecho, recientemente se ha publicado un estudio dónde tras la visualización de videos de pacientes con signos parkinsonianos y temblor, por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, se observó una alta tasa de falsos positivos (17,4-26,1%) y negativos (6,7-20%) en el diagnóstico de EP. En el estudio se concluye que en un alto porcentaje de los casos es difícil realizar un diagnóstico diferencial entre EP y SWEDDs [15].

Las pruebas de neuroimagen funcional como el [¹⁸F dopa]PET y el DAT-SPECT son la base para establecer un diagnóstico entre ambas entidades, dado que lo que se objetiva en los SWEDDs es la ausencia del déficit dopaminérgico presináptico de la vía nigroestriada, hecho que apoya el diagnóstico en la E.P.

La presencia de una función dopaminérgica conservada en pacientes diagnosticados de E.P. según *Stoessl*, se debe fundamentalmente a tres posibilidades: que existan otros tipos de parkinsonismos que no afecten a la vía dopaminérgica presináptica (por ejemplo parkinsonismos farmacológicos), que las imágenes encontradas sean incorrectas o que la tasa de diagnósticos incorrectos (temblor esencial, temblor distónico), incluso en personal experto sea relativamente alta [15].

Así mismo, en los sujetos con SWEDDs, la repetición seriada de las pruebas de neuroimagen pone de manifiesto que la deplección dopaminérgica no aparece pasado el tiempo y que dichos pacientes no desarrollan las alteraciones metabólicas características de la E.P.: hipermetabolismo de los ganglios basales con hipometabolismo en corteza premotora y cortex parietal posterior [6,16].

Pero, ¿se deben realizar siempre estudios con SPECT o PET en casos de diagnóstico dudoso?

Dado que son pruebas no siempre disponibles, según algunos autores, las exploraciones clínicas repetitivas y la ausencia de respuesta al tratamiento dopaminérgico, deberían ser suficientes para llevar a cabo el diagnóstico diferencial [13].

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son: temblor esencial, parkinsonismo vascular, distonía con respuesta a levodopa, temblor distónico de la edad adulta o temblor psicógeno.

La importancia de un diagnóstico claro inicial es esencial en el campo de la investigación, en ensayos de supuestos tratamientos modificadores de E.P. ya que la inclusión de SWEDDs disminuye la potencia de los mismos y los resultados obtenidos pueden estar sesgados.

Asimismo, de cara al paciente, el error diagnóstico entre E.P. y SWEDDs puede producir un fuerte impacto en el paciente y sus familiares, al ser dos patologías con un pronóstico clínico funcional completamente diferente. Tampoco hay que olvidar que desde un punto de vista farmacoeconómico, los gastos tangibles directos relacionados con el uso de fármacos dopaminérgicos pueden ser elevados.

En conclusión, en situaciones donde no quede claro el diagnóstico, las pruebas de neuroimagen funcional deberían ser usadas como un criterio de apoyo.

Conclusión

Bajo el acrónimo SWEDDs se incluye un grupo heterogéneo de pacientes con un temblor de reposo muy similar al presente en los pacientes con E.P., y que mantienen la integridad de la vía dopaminérgica nigroestriada (objetivado mediante DAT-SCAN) [17]. Es importante distinguir estos pacientes de aquellos afectados de E.P. tanto por el pronóstico (los pacientes con SWEDD no progresan en severidad ni desarrollan otros síntomas motores o no motores propios de E.P.) como por el tratamiento.

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta serán: temblor esencial, parkinsonismo vascular o psicógeno, distonía con respuesta a levodopa, parkinsonismo supranigral, temblor distónico de la edad adulta o depresión [1,3,4]. Así mismo, es interesante tener presente esta entidad con el fin de llevar a cabo un correcto diagnóstico diferencial y en los casos dudosos la prueba complementaria a realizar es el DAT-SCAN.

Se debe contrastar en futuros estudios la hipótesis de que el temblor en SWEDD pueda ser una forma de distonía primaria.

Tabla 1. Tabla de porcentajes de pacientes SWEDD incluidos en distintos ensayos terapéuticos.

ESTUDIO	SWEDDs	% SWEDDs
Elldopa	21/142	14,7%
InSPECT	15/112	13,3%
PRECEPT	85/799	10,6%
REAL-PET	21/186	11,2%
CALM-PD	3/82	3,6%
GPI-1485	3/212	1,4%

Bibliografía

- Schwingschuh P, Ruge D, Edwards MJ, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010;25:560-569.
- Linazasoro G. Si me despertara torpe y con temblor... (10 años después). *Neurología* 2008;23(7):449-455.
- 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;22:2210-2215.
- Brain PG. Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs. *Neurology* 2009;72:1443-1445
- Marek K, Seibyl J, Parkinson Study Group. Beta-CIT scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA-CIT and CALM-CIT studies: long-term imaging assessment. *Neurology* 2008;60(Suppl 1):A293.
- Marek K, Jennings D, Seibyl J. Long-term follow-up of patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA study. *Neurology* 2005;64 (suppl 1):A274.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508
- Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1044-1053
- Morris PK. Real-PET and CONSORT. *Ann Neurol* 2003;54:692-693.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ripinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
- Silveira-Moriyama L, Schwingschuh P, O'Donnell, et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:744-748.
- Marshall VL, Patterson L, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with Parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2006;21:2247-2250.
- Stoessl A.J. Scans without evidence of dopamine deficiency: the triumph of careful clinical assessment. *Mov Disord* 2010;25:529-530.

14. Marshall VL, Patterson L, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun* 2006;27:933-937.
15. Bajaj NP, Gontu V, Birchall J, Patterson J, Grosset DG, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis in tremulous parkinsonian patients: a blinded video study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jun 14. DOI: 10.1136/jnnp.2009.193391.
16. Eckert T, Feigin A, Lewis DE, Dahwan V, Frucht S, Eidelberg D. Regional metabolic changes in parkinsonian patients with normal dopaminergic imaging. *Mov Disord* 2007;22:167-173.
17. Ruiz-Martínez J, Arratibel-Echarren I, Gorostidi-Pagola A, Bergareche A, Martí-Massó JF. El temblor: actualidad y controversias. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 1): S37-4.

SWEDDs: scans without evidence of dopaminergic deficit

Introduction. Approximately 10% of all patients initially diagnosed with Parkinson's disease (PD) do not present any alterations in the presynaptic nigrostriatal dopaminergic pathway; they are classified under the acronym SWEDDs (Scans without evidence of dopaminergic deficit).

Aims. Our aim is to review those clinical aspects that can be of use in the differential diagnosis of the SWEDDs, as well as the bases of treatment.

Development. The complementary techniques employed in the diagnosis of PD, like DAT-SCAN, have made a valuable contribution to establishing a differential diagnosis between these two conditions, i.e. PD and SWEDDs, whose development, prognosis and treatment will be different.

Conclusions. The term SWEDDs includes patients with asymmetrical tremor at rest and absence of dysfunction of the nigrostriatal dopaminergic pathway. In doubtful cases, the complementary test to be conducted is DAT-SCAN. The hypothesis that claims that the tremor in SWEDDs may be a form of primary dystonia must be tested in future studies. The treatment of patients with SWEDDs is based on anticholinergic drugs.

Key words. DAT-SCAN. Dystonic tremor. Essential tremor. Levodopa. Parkinson's disease. SWEDDs.