

# NeuroSPECT en el diagnóstico precoz de enfermedad de Parkinson: $^{99m}\text{Tc}$ -Trodat-1 demuestra distribución del transportador de dopamina (DAT)

Fernando Díaz<sup>1</sup>, Ismael Mena<sup>2</sup>, Gabriel Gómez<sup>3</sup>.

1 - Department of Nuclear Medicine, Clínica Las Condes, Santiago, Chile..

2 - Department of Neurology, Barros-Luco-Trudeau Hospital, Santiago, Chile..

3 - Institute of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile. Santiago, Chile..

## Introducción

El diagnóstico precoz de enfermedades extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson requiere de imagenología funcional de características específicas, diferente a la clásica relacionada con flujo sanguíneo cerebral. Kung y colaboradores han desarrollado derivados de tropanos que tienen la característica de permitir la marcación con  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  para demostrar la distribución del transportador de Dopamina<sup>(1,2,4)</sup>. El transportador de Dopamina humano (DAT) es un miembro de la familia de los transportadores dependientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{CL}^-$  y modula la captación sináptica de la Dopamina en la neurona Dopaminérgica, a través de un mecanismo electrogénico acoplado a las variantes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{CL}^-$ <sup>(8-11)</sup>. La Dopamina y bloqueadores característicos de la recaptura presináptica de ella, como cocaína, se unen tanto a dominios iguales como distintos del transportador, lo que es fuertemente influenciado por la presencia de cationes en el medio. La recaptación de Dopamina libre de la sinápsis es el principal mecanismo de modulación de función dopaminérgica, y es bloqueada por neurotóxicos como la cocaína. Esto explica el efecto estimulador dopaminérgico de esta droga. Por el contrario, la disminución del transportador de Dopamina, que se observa precozmente en la enfermedad de Parkinson, explica la pérdida de las funciones especialmente motoras relacionadas a esta enfermedad del sistema extrapiramidal.

**Radiofármaco.** El  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  Tropano (Trodat-1) es marcado con Tecnecio  $^{99\text{m}}$  de acuerdo con la técnica de Kung y colaboradores<sup>(1)</sup> y Mozley y colaboradores<sup>(5)</sup> y consiste en marcación del compuesto preparado en forma de Kit, con  $50\text{mCi}$  ( $1850\text{ MBq}$ ) de  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  y calentamiento a  $120^\circ\text{C}$  durante 30 minutos seguido de inyección intravenosa y obtención de imágenes 4 horas después.

Las imágenes se obtienen con sistema SPECT SMV DSX de un cabezal con colimador Fan Beam de super alta resolución, con reconstrucción por Back projection y no se emplea corrección de atenuación. La matriz de adquisición es  $64 \times 64$ . Las imágenes tridimensionales se presentan en formas de cortes transaxiales, coronales y sagitales.

**Material Clínico.** Se presenta:

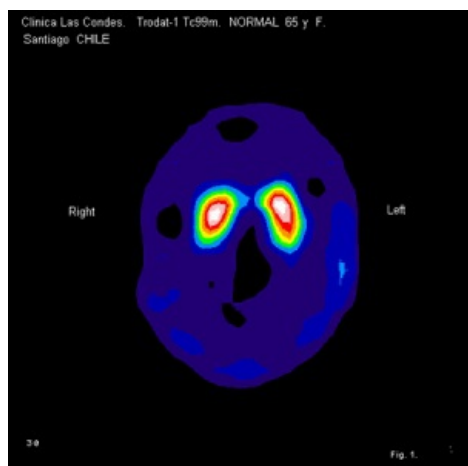
A) un control normal, mujer de 65 años,

B) un paciente de 69 años (S.M.) con enfermedad de Parkinson bilateral de 10 años de evolución, de presentación clínica fluctuante entre grado 2 y 5 (máxima incapacidad en períodos de aquinesia), según escala de Hoehn y Yahr, con un UPDRS I = 0, UPDRS III = 23 en ON y 86 en OFF, lo que significa sintomatología severa y UPDRS IV = 8 por efectos colaterales de l dopa.

C) Un paciente, hombre de 50 años (A.B) con evolución de 2 y medio años con hemiparkinsonismo derecho y con . UPDRS I = 0, UPDRS III = 8 lo que significa sintomatología moderada. El paciente no ha recibido l -dopa en toda su evolución.(Paciente de Novo) UPDRS IV = 0.

## Resultados

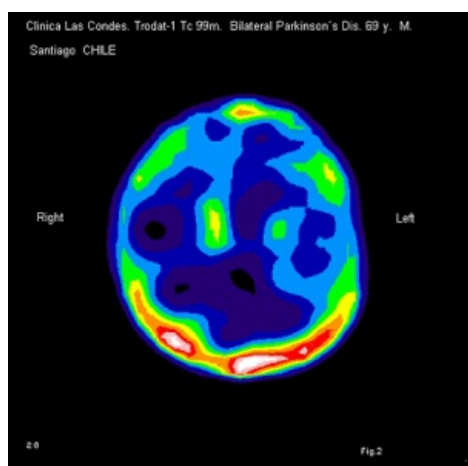
El NeuroSPECT del control normal demuestra una máxima concentración del Transportador de Dopamina en ambos núcleos caudados y en ambos putámenes, contrastando con la pobre captación relativa del radiofármaco en receptores no específicos de la corteza cerebral. Figura 1.



**Figura 1. Trodat-1 NeuroSPECT Normal. Mujer de 65 años de edad.**

Imagen transaxial: extremo superior corresponde a lóbulo frontal. Observe captación marcada, simétrica de Trodat-1 en Ganglios Basales: núcleo caudado y putamen. La captación es significativamente superior en estas estructuras que en la corteza cerebral donde hay leve captación en receptores NO específicos.

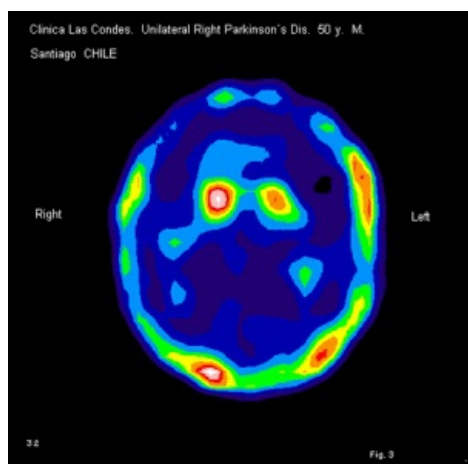
El NeuroSPECT del paciente SM con 10 años de evolución y acentuada sintomatología fluctuante demuestra mínima captación de Trodat Tc99m en ambos núcleos caudados y ambos putámenes. Esta es de tal magnitud que es inferior a la captación inespecífica cortical. Figura 2.



**Figura 2. Trodat-1 NeuroSPECT en Enfermedad de Parkinson. Hombre de 69 años de edad con cuadro clínico severo.**

Se observa marcada disminución bilateral de captación de Trodat-1 a DAT. La captación está más comprometida en el hemisferio izquierdo con daño en núcleo caudado y putamen. La captación en Ganglios Basales es menor que en la corteza occipital. Este es un signo importante de compromiso funcional de los Ganglios Basales.

En el paciente unilateral con parkinsonismo del hemicuerpo derecho (AB) se observa compromiso del núcleo caudado izquierdo con una disminución moderada de la concentración de Transportador de Dopamina y con disminución máxima en el putamen izquierdo. Se observa además en el núcleo caudado derecho un leve aumento de captación de Trodat Tc99m. Figura 3.



**Figura 3. Trodat-1 NeuroSPECT en Hemiparkinsonismo Derecho.**

**Hombre de 50 años de edad.** Se observa compromiso contralateral en núcleo caudado izquierdo y marcado compromiso en el putamen izquierdo. Se observa además disminución de función en putamen derecho.. Ambos putámenes tienen captación de Trodat-1 Tc99m inferior a la corteza occipital.

## Discusión

La obtención de un marcador de transportador de Dopamina marcado con Tc99m es una ventaja logística clara sobre aquellos agentes marcados con I-123, radionucleido de vida media corta<sup>(2,3)</sup>. Esto es cierto especialmente en nuestro medio latinoamericano en que la obtención de I-123 para la imagenología en Neurociencias es logísticamente imposible en muchos de nuestros países y económicamente impracticable, creemos nosotros, en la mayoría de los centros científicos latinoamericanos. El agente desarrollado por Kung y colaboradores<sup>(1)</sup> en la Universidad de Pennsylvania, Philadelphia USA y distribuido en forma de Kit por el Institute of Nuclear Energy Research, Taiwan es una solución exitosa para la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz en enfermedad de Parkinson. Se observa una muy sensible precoz disminución de la captación de Trodat-1 preferentemente en putamen, contralateral al lado afectado.

El marcado contraste obtenido en imagen normal versus Parkinson avanzado o enfermedad de Parkinson unilateral ofrece posibilidades importantes para la participación de este tipo de imagenología en el diagnóstico precoz de enfermedad de Parkinson. Es de hacer notar que NeuroSPECT convencional con agentes que miden la perfusión sanguínea cerebral no está alterado en la enfermedad de Parkinson sin demencia<sup>(12)</sup>. Es por eso que el radiofármaco Trodat-1 Tc99m es altamente promisorio para el estudio de la enfermedad de Parkinson.

## Referencias

01. Kung M-P, Stevenson DA, Plössl K, Meegalla SK, Beckwith A, Essman WD, Mu M, Lucki I, Kung HF. (99m Tc) TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 372-380.
02. Kung M-P, Plössl K, Meegalla SK, Kung HF, A kit formulation for the preparation of (99m Tc) TRODAT-1: a new dopamine transporter imaging agent (abstract IV-23). *Proc XIth Intl Symp Radiopharm Chem*, Uppsala, Sweden 1997: 263-265.
03. Kung HF, Kim H-J, Kung M-P, Meegalla SK, Plössl K, Lee H-K. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1527-1530.
04. Dresel SHJ, Kung M-P, Plössl K, Meegalla SK, Kung HF. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of (99m Tc) TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. *Eur J Nucl Med* 1998; 21: 31-39.
05. Mozley P, Stubbs J, Plössl K, Dresel S, Barraclough E, Alavi A, Araujo L, Kung H. The biodistribution and dosimetry of a (99m Tc) labeled tropane for imaging dopamine transporters *Journal of Nuclear Medicine* 1998; 39: 2069-2076.
06. Carroll FI, Rahman MA, Abraham P, Parham K, Lewis AH, Dannals RF, Shaya E, Scheffel U, Wong DF, Boja JW, Kuhar MJ. (123I) 3B- (4-iodophenyl) tropan, 2B-carboxylic acid methyl ester (RTI-55), a unique cocaine receptor ligand for imaging the dopamine and serotonin transporters in vivo. *Med Chem Res* 1991; 1: 289-294.
07. Stefan HJ Dresel, Mei-Ping T. Kung, XiaoFeng Huang, Karl Plössl, Catherine Hou, Chyng I. Shieue, Joel Karp, Hank F, Kung. In vivo imaging of serotonin transporters with (99m Tc) TRODAT-1 in nonhuman primates *Eur J Nucl Med* (1999) 26: 342-347.
08. Reith ME, Xu C, Chen NH. (1997) Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*, 324, 1-10.
09. Gordon Y, Weizman R, Rehav M (1996) Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*, 298, 27-30.
10. Giros B, Caron MC. (1993) Molecular characterization of the dopamine transporter. *TIPS*, 14, 43-49.
11. Miller GV, Staley JK et al. Immunohistochemical analysis of dopamine transporter protein in Parkinson's Disease. (1997) *Ann Neurol*, 41, 530-539.
12. Miller B.L., Cummings J.L., Mena I., Darcourt J. *Neuroimaging in Clinical Practice: Comprehensive Textbook of Psychiatry*: Kaplan H. Sadock B.J. Williams & Wilkins publishers Volume 1, Section 2.10:257-275 (1995).