

EXAMES DE NEUROIMAGEM NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇA DE ALZHEIMER

*Simoni Leite de Lima¹
Marinês Terezinha Cattani Silva²
Maroan Soraia Navas³*

Resumo

As demências neurodegenerativas acomete a população senil onde a perda de memória é uma das principais características dessas síndromes. O diagnóstico diferencial possibilita um diagnóstico precoce. A ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) são exames de neuroimagem padrão ouro. A RM com avaliação das estruturas anatômicas e a PET com avaliação das funções moleculares das regiões acometidas pela doença de Alzheimer (DA).

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Ressonância Magnética. Tomografia por Emissão de Pósitrons.

Summary

Neurodegenerative dementias affects senile population where memory loss is one of the main features of these syndromes. The differential diagnosis allows an early diagnosis. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) scans are the gold standard neuroimaging. The MRI evaluation of anatomical structures and pet in evaluating the molecular functions of the regions affected by alzheimer's disease (AD).

Keywords: Alzheimer's Disease. Magnetic Resonance. Positron Emission.

Introdução

As síndromes demenciais são caracterizadas pela perda progressiva de memória, estando associadas a déficit de funções com intensidade que interfere no desempenho social e profissional do indivíduo (CARAMELLI e BARBOSA, 2002, ARAUJO e NICOLI, 2010). Acometem parte da população pré-senil e senil, e sua incidência vem aumentando consideravelmente. É importante conhecer melhor essas patologias e assim buscar novas formas de tratamento. A falta de conhecimento por parte da sociedade sobre as demências, retarda o diagnóstico precoce reduzindo a qualidade de vida do indivíduo acometido (ARAUJO e NICOLI, 2010).

O critério para diagnóstico diferencial é baseado na história clínica do paciente, exames laboratoriais, incluindo o exame de líquido cefalorraquidiano (LCR). O exame de imagem na demência, além do comprometimento da memória, inclui também outro distúrbio cognitivo que interfere na autonomia do paciente. Exames de neuroimagem apresentam aspectos importantes na diferenciação das demências,

1 Biomédica, especialista em Tomografia Computadorizada e Medicina Nuclear; acadêmica do curso Superior de Tecnologia em Radiologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR);

2 Acadêmicas do curso Superior de Tecnologia em Radiologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

3 Professora da disciplina de Tomografia Computadorizada do curso Superior de Tecnologia em Radiologia da Universidade Tuiuti do Paraná.

entre elas Demência do Corpo de Lewy (DCL), Demência Frontotemporal (DFT), Demência Vascular (DV) e Doença de Alzheimer (DA) (CARAMELLI e BARBOSA, 2002, GALLUCCI *et al*, 2005).

Exames de neuroimagem são utilizados na avaliação inicial de indivíduos com demências. Destacam-se, neste contexto, os aspectos considerados característicos de determinados tipos de demências como atrofia hipocampal ou a presença de infartos corticais e subcorticais e de lesões da substância branca. Algumas técnicas de imagens, bem como modalidades funcionais, estão sendo utilizadas para diferenciar a DA da demência senescente. Através da Tomografia por Emissão de Póstron (PET) em conjunto com a Ressonância Magnética (RM), fazendo uso da perfusão com cálculos do fluxo sanguíneo cerebral regional, é possível diagnosticar e propor um tratamento para a DA sendo usados especificamente fluorodeoxiglicose (F^{18}), que é uma proteína relacionada com a DA, sendo assim, possível detectar de forma precoce a doença e também planejar o tratamento, bem antes que os sintomas clínicos se tornem aparentes (PROMTEANGTRONG, 2015).

A tomografia computadorizada (TC) apresenta um uso limitado, porém, é bastante utilizada para afastar patologias de causas secundárias passíveis de tratamento cirúrgico, como tumores, hematomas e hidrocefalia. A RM, devido a um melhor detalhamento anatômico, é o método de escolha na avaliação de atrofia envolvendo a região cerebral como um importante papel diagnóstico diferencial em certas demências. A espectroscopia por ressonância magnética de prótons (1H -ERM) analisa os processos metabólicos e demonstra alterações significativas nos níveis de N-acetil-aspartato (NAA) e do mio-inositol (mi) (ARAUJO e NICOLI, 2010).

Metodologia

Realizada uma pesquisa eletrônica de artigos científicos com abordagem sobre as demências que acometem os idosos, em especial a Doença de Alzheimer, excluídas as publicações referentes a relatos de casos. Foi realizada busca na base Scielo Brasil e selecionadas publicações em língua inglesa e portuguesa publicados no período de 2010 a 2015.

RM Estrutural

A imagem por RM tem baixa especificidade e sensibilidade no diagnóstico de DA, sendo realizado como exame complementar ou diferencial para excluir outras possíveis demências. O diagnóstico diferencial apresentado pela RM estrutural tem sua importância devido à capacidade de visualização de regiões específicas do cérebro que apresentam atrofia (PROMTEANGTRONG, 2015). As regiões que apresentam atrofia são a área entorrinal, hipocampo, amígdala e parahipocampo, no entanto, quando o paciente é diagnosticado com DA, a atrofia já se encontra estabelecida em mais de uma região do cérebro. Essas alterações de biomarcadores estruturais alteram de acordo com o curso da demência (FRISONI *et al*, 2010). A atrofia do hipocampo é o biomarcador mais comum na RM de paciente com DA, sendo considerado critério fundamental no diagnóstico da demência. Alteração no lobo medial temporal e alterações vasculares são características associadas à DA e a

perda neuronal contínua é freqüente. Nos estudos realizados por MATOS (2013) foram avaliadas as alterações que acometem pacientes com DA em diferentes fases, onde foram notórias as diferenças visíveis na zona do hipocampo 12 meses após o diagnóstico inicial de DA.

A morfometria baseada em voxel (VBM), uma das técnicas empregadas como diferencial no diagnóstico de DA, se constitui em um método utilizado para detecção de diferenças anatômicas ou funcionais na comparação de alteração de volume cerebral entre pacientes com DA e grupo controle (MATOS, 2013). Para avaliação das diferenças, usualmente, é realizado exame ponderado em T1 de RM. Nesta técnica, após um pré-processamento, as imagens podem ser comparadas usando testes estatísticos para os voxels correspondentes e, com isso, obtém-se mapas onde é possível a visualização das diferenças detectadas (ASHBURNER e FRISTON, 2000 e 2001). Estudos referem que o VBM tem sido utilizado para avaliação e diagnóstico de patologias que apresentam diferenças estruturais no cérebro. O VBM pode ser utilizado para acompanhamento da progressão da DA ao longo do tempo. No entanto, apresenta algumas limitações como erros na aquisição de imagem ou no pré-processamento dos dados de imagens de cérebros atípicos podendo levar a diagnósticos menos precisos (MECHELLI *et al*, 2005).

O pré-processamento dos dados para análise do VBM comporta 3 passos básicos: a normalização, segmentação e suavização (figura 1) (MECHELLI *et al*, 2005). A normalização uniformiza e corrige imagens, proporcionando um aumento de precisão das imagens. Nas imagens de RM, na doença de Alzheimer, é possível observar a diminuição da matéria cinzenta, o que está diretamente relacionado com a progressão da doença (ANDERSON *et al*, 2012). Usualmente, no caso de DA, estuda-se a matéria cinzenta e para isso há a necessidade de segmentação das imagens dividindo em matéria cinzenta (MC), matéria branca (MB) e líquido cefalorraquidiano (CSF). A suavização ameniza as pequenas imperfeições que podem ocorrer após a normalização e segmentação das imagens. Outra alternativa, baseada em voxel, é a segmentação manual da região de interesse (ROI). No entanto, o VBM é mais simples computacionalmente de ser usado na avaliação de volumes e estruturas específicas.

Apesar de imagens de RM estrutural apresentarem diminuição de volume do lobo temporal medial (MTL), a atrofia não é sinal exclusivo da DA, já que há outras doenças neurodegenerativas nas quais é possível observar atrofia nesta mesma região. No entanto, essa diminuição do MTL é considerada um achado radiológico comum na DA, podendo ser considerado como um diferencial no diagnóstico.



Figura 1: Passos de pré-processamento de dados VBM (adaptado de MATOS, 2013)

RM Funcional

A RM Funcional (RMf) é uma técnica utilizada para mapeamento da função cerebral obtendo imagens do tecido cerebral possibilitando localizar regiões onde são realizadas determinadas tarefas (MAZZOLA, 2009). O efeito BOLD detecta indiretamente a atividade neuronal enquanto o paciente realiza determinada tarefa. Em regiões com uma maior atividade neuronal há um aumento no consumo de oxigênio local, causando uma alta concentração de oxi-hemoglobina, que possui propriedades magnéticas diferentes da deoxi-hemoglobina. Utilizando o efeito BOLD observa-se alterações na intensidade do sinal de RM por causa da ativação cerebral (AMARO e YAMASHITA, 2001).

As alterações mais observadas por muitos pesquisadores foram na região do hipocampo e lobo médio temporal, enquanto aplicados testes de memória para pacientes com DA, com comprometimento cognitivo leve (CCL) e portadores saudáveis do alelo 4 da apoproteína E (APOE ϵ 4), este último grupo, sendo considerado de alto risco para desenvolvimento de DA. Alguns estudos por RM funcional mostram resultados de ativação diminuída no lobo médio temporal em pacientes com DA e aumento de ativação em pacientes com CCL, se comparados com grupo de voluntários normais. Estes estudos indicam que a RM funcional é um método sensível para diagnóstico precoce das alterações que ocorrem na DA (LENZI *et al*, 2011). Pacientes com DA também podem apresentar um aumento da ativação no córtex pré-frontal ventro lateral, região essa, que pode ter relação com alterações compensatórias. O CCL, se observado no início de estudos, também apresenta o aumento da ativação no início do comprometimento podendo prever uma deterioração cognitiva (PROMTEANGTRONG, 2015).

Vantagens em avaliar a DA por RM funcional é o fato de ser um método não invasivo podendo ser realizado inúmeras vezes durante o curso da doença. Para uma análise precisa é necessário que o paciente execute as tarefas corretamente para que as interpretações sejam confiáveis. A avaliação por RM funcional depende das imagens adquiridas e do processamento destas imagens. Pode apresentar problemas na avaliação de pacientes com comprometimento severo por depender das respostas dadas em relação às atividades solicitadas durante o exame. Em pacientes com comprometimento severo pode ser realizado RM funcional de repouso (PROMTEANGTRONG, 2015).

RM por Espectroscopia

A técnica de RM por espectroscopia permite a detecção de metabólitos no cérebro como o N-acetilaspártato (NAA), creatina e fosfocreatina (Cr), colina (Cho) e o mioinositol m(I). No diagnóstico de perda neural há uma diminuição na concentração de NAA em diversas regiões do cérebro e observado também um aumento do mI. A espectroscopia tem sido estudada como diferencial para avaliar qual paciente portador de MCI poderá vir a desenvolver DA.

Estudos realizados fazendo comparações de DA com controles normais e DA com MCI apresentaram concentrações diferentes dos metabólitos. Nestes estudos foi observado um aumento de ml e diminuição do NAA (figura 2). A RM por espectroscopia foi estudado também nas DFLT e DV. Estudos realizados apresentaram baixa concentração de NAA/Cr e NAA/Cho na DV comparando com pacientes com DA (PROMTEANGTRONG, 2015) e uma maior relação ml/Cr em pacientes com DA quando comparados com DV (KATTAPONG, 1996). Houve uma redução de NAA e aumento do ml em lobo frontal de pacientes que apresentavam DFLT e nenhuma alteração nessa mesma região em paciente com DA (PROMTEANGTRONG, 2015), o que demonstra ser um exame de grande utilidade diagnóstica.

A espectroscopia pode apresentar uma técnica importante para o prognóstico do paciente com AD, no entanto, apresenta algumas limitações que ainda precisam ser discutidas. É uma técnica que demanda um tempo maior, o que pode representar uma limitação a pacientes menos cooperativos.

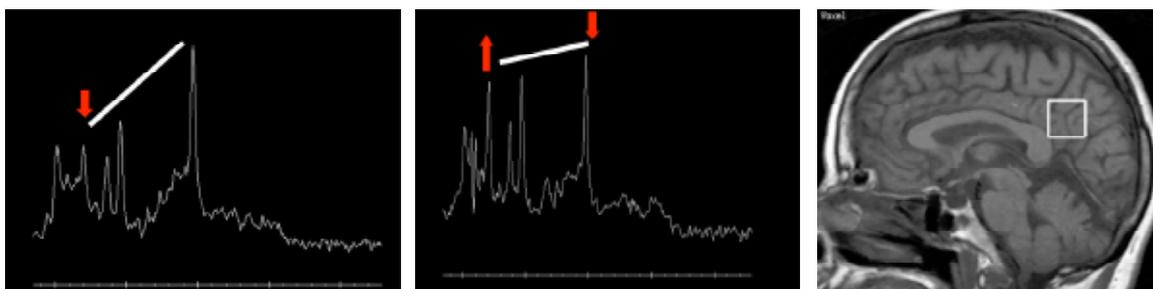


Figura 2: Espectroscopia na avaliação DA. O gráfico a esquerda uma espectroscopia de um indivíduo normal. No gráfico central, paciente com DA. Ambos na região cíngulo posterior. (Adaptado de PROMTEANGTRONG, 2015 parte II)

A diferença entre o tecido cerebral e a susceptibilidade magnética proporciona a criação de um campo magnético homogêneo, com isso, a supressão de água é complexa (PROMTEANGTRONG, 2015). A espectroscopia pode ser realizada através de duas técnicas, de voxel único ou a técnica de múltiplos voxel. A limitação do voxel único é o tamanho do voxel, que podendo ser maior que as estruturas analisadas, leva a um efeito de cálculo de média parcial, prejudicando a especificidade do voxel.

TC e PET-CT

A tomografia computadorizada (CT) obtém imagens anatômicas através de radiação ionizante. Essa técnica está amplamente disponível, possui um custo menor além de ser um exame rápido, no entanto, os estudos realizados por CT normalmente são para excluir outras patologias quando há a suspeita de DA. A PET-CT, tecnologia que surgiu no início de 1990, onde ocorre a fusão das imagens anatômicas do CT com as imagens funcionais da PET. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) possibilita uma análise de processos fisiológicos e bioquímicos in vivo. As imagens

de PET são consideradas imagens moleculares onde as imagens são obtidas pela detecção de fótons resultante da aniquilação pósitron-elétron (RAMOS e SOARES JR, 2011).

Nos exames de PET-CT o paciente recebe uma dose de um biomarcador molecular. Os radionuclídeos emissores destes fótons são de átomos presentes nos seres vivos, como o C^{11} . O biomarcador utilizado para estudo de DA é o Fluorodeoxiglicose marcado com Fluor¹⁸ (FDG[F¹⁸]) (Figura 3) (PROMTEANGTRONG, 2015). Este radioisótopo permite a avaliação de regiões onde há hipometabolismo da glicose cerebral. Outro radioisótopo muito utilizado é o Pittsburgh Compound-B marcado com C^{11} (PiB[C¹¹]), que pode marcar um número maior de biomoléculas e na avaliação da presença de placas beta-amilóide(A β) (MATOS, 2013).

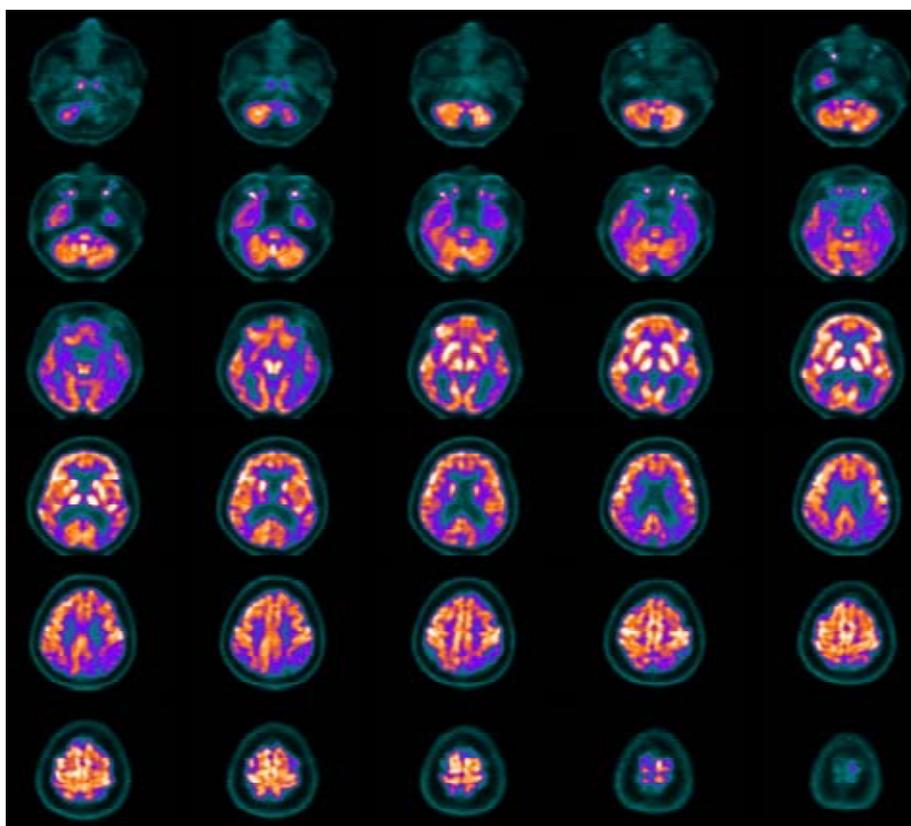


Figura 3: FDG-PET de paciente com DA. Diferença no metabolismo da glicose na porção posterior do cérebro comparado com o lobo frontal. (adaptado de PROMTEANGTRONG, 2015 parte II)

Conclusão

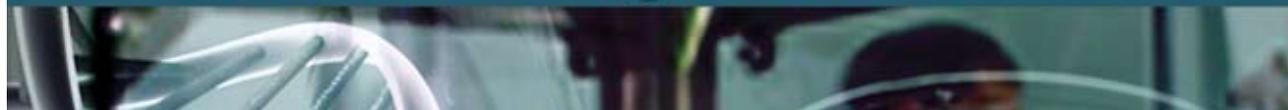
Com o aumento da população senil tem aumentado o número de incidências de indivíduos com algum tipo de demência, dentre elas a doença de Alzheimer. O diagnóstico precoce tende a oferecer ao paciente uma melhor qualidade de vida. Em particular, para a DA, os exames de neuroimagem como estudos por RM e PET-CT demonstram alterações visíveis e preciosas para o diagnóstico clínico de acordo com o avanço da doença.

A RM funcional, morfometria voxel a voxel e a espectroscopia por RM são os exames mais indicados para suspeitas de demências sem expor o paciente a algum tipo de radiação. É considerado exame *standard gold* em diagnóstico para DA, onde é observado alterações morfológicas na região hipocampal. A PET-CT, método não invasivo que utiliza de administração de um radiofármaco marcado com uma molécula específica para realizar a quantificação das imagens adquiridas.

A TC apesar de ser uma técnica mais acessível não se apresenta como uma técnica diferencial para o diagnóstico de DA. A necessidade de mais estudos sobre o assunto possibilita um maior conhecimento sobre o diagnóstico precoce, assim como, o acesso da população a essas técnicas radiológicas levariam o paciente e familiares a uma melhor qualidade de vida.

Referências

- AMARO, E Jr; YAMASHITA, Helio. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2001;23(Supl I):2-3
- ANDERSON, Valerie M. et al. Gray matter atrophy rate as a marker of disease progression in AD. *Neurobiology of aging*, v. 33, n. 7, p. 1194-1202, 2012.
- ARAUJO, Claudia Lysia de O.; NICOLI, Juliana Silva. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. **Revista Kairós Gerontologia**, 13(1), São Paulo, junho 2010: 231-44.
- ASHBURNER, John; FRISTON, Karl J. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, v. 11, n. 6, p. 805-821, 2000.
- ASHBURNER J, FRISTON KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 2001;14:1238-1243.
- CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maria Toniandel. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? **Rev Bras Psiquiatr** 2002;24(Supl I):7-10
- FRISONI, Giovanni B. et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *NatRevNeurol*. 2010 February ; 6(2): 67–77.
- GALLUCCI Neto, J.; Tamelini, M.G.G. & Forlenza, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. Psiquiatr. Clín.** Junho, 2005. 32(3): 119-30.
- KATTAPONG, Jane V. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of vascular- and Alzheimer-type dementia. *Arch Neurol* 1996;53:678-680.
- LENZI D; SERRA L. et al. Single domain amnesic MCI: a multiple cognitive domains fMRI investigation. *Neurobiol Aging* 2011;32: 1542-1557
- MATOS, Ana Margarida - Detecção das alterações estruturais e funcionais para a doença de Alzheimer. Coimbra, 2013. Tese de Mestrado Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/25090> acessado em 18/02/2016
- MAZZOLA, A. A. Ressonância Magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2009; 3(1):117-29
- MECHELLI, Andrea et al. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, v. 1, n. 2, p. 105-113, 2005
- PROMTEANGTRONG, Chetsadaporn et al. Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging. *Dement. neuropsychol.* [online]. 2015, vol.9, n.4, pp. 318-329. ISSN 1980-5764.



PROMTEANGTRONG, Chetsadaporn et al. Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part II: ¹H MR spectroscopy, FDG PET and Amyloid PET. *Dement Neuropsychol* 2015 December;9(4):330-342.

RAMOS, Celso Dário; SOARES JR., José. PET e PET/CT em Oncologia: Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. São Paulo: Editora Atheneu, 2011. cap. 3, p.19-34

WALDMAN, Adam et al. Clinical brain proton magnetic resonance spectroscopy for management of Alzheimer's and sub-cortical ischemic vascular dementia in older people. *Arch GerontolGeriatr* 2002;35:137-142