



CORRELATOS FUNCIONAIS DA ATROFIA MEDULAR CERVICAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA - DADOS DE ELETRONEUROMIOGRAFIA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Marina Küster de Freitas, Melina Pazian Martins, Marcondes Cavalcante França Jr.

Resumo

Avaliação de correlações funcionais da atrofia medular cervical, por meio de dados de eletroneuromiografia e de ressonância magnética, utilizando estudo de condução do nervo frênico, índices neurofisiológico e split-hand, além da quantificação de área e excentricidade medular, em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.

Palavras-chave:

Esclerose Lateral Amiotrófica, eletroneuromiografia e ressonância magnética.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que acomete córtex motor, núcleos motores do tronco encefálico e corno anterior da medula espinal, comprometendo a função de neurônios motores superiores e inferiores.¹ Geralmente, a doença manifesta-se de modo insidioso, progressivo e cumulativo, como fraqueza e atrofia muscular.^{2,3} Entretanto, a ELA é uma doença heterogênea no que se refere a formas de apresentação, curso e progressão.³

A eletroneuromiografia (ENMG) é um exame neurofisiológico empregado para diagnóstico e seguimento dos pacientes com ELA. Através desse exame, é observado alterações agudas e crônicas em neurônios motores inferiores compatíveis com o diagnóstico da doença.⁴ Neste projeto, os parâmetros de ENMG utilizados foram latência e amplitude do potencial motor (CMAP) do nervo frênico e os índices neurofisiológico (INF) e split-hand (ISH), com o intuito de avaliar, respectivamente, a integridade do nervo frênico e a funcionalidade neuronal em membros superiores.

A ressonância magnética (RM) *in vivo* de pacientes com ELA demonstram atrofia da medula cervical, evidenciando que essa estrutura é uma das mais acometidas na doença. Assim, há uma grande expectativa na utilização da RM para o desenvolvimento de biomarcadores da degeneração de neurônios motores e para uso diagnóstico e de seguimento dos pacientes para além da exclusão de síndromes miméticas à ELA.⁵

Nesse sentido, este estudo correlacionou a área e a excentricidade da medula cervical, obtidas através da RM, com os parâmetros neurofisiológicos, por meio da ENMG adquiridos, e clínicos.

OBJETIVOS

O presente projeto teve o objetivo geral de avaliar a atrofia da medula cervical e sua correlação com parâmetros neurofisiológicos obtidos na ENMG em pacientes com ELA. Em relação ao objetivo específico, pretendeu-se correlacionar a atrofia medular cervical, averiguada na RM, com a função do nervo frênico e dos nervos motores dos membros superiores.

MÉTODOS

Foram selecionados 24 pacientes diagnosticados com ELA, sem outras condições neurológicas não relacionadas concomitantes, cuja idade é ≥ 18 anos. Os participantes realizaram exames de RM da medula cervical e ENMG convencional, acrescentando-se o estudo de condução do nervo frênico e os índices neurofisiológico e split-hand. Não houve discriminação dos pacientes em relação aos fenótipos da doença e com as formas esporádicas e familiares.

As variáveis clínicas utilizadas foram a Capacidade Vital Forçada (CVF), o ALSFRS-R e seu subscore bulbar, os quais se relacionam, respectivamente, com a função respiratória e com a avaliação da progressão clínica da doença.

O ALSFRS-R é uma escala que varia de 0 a 40, sendo 0 o maior grau de progressão da ELA e o subscore bulbar corresponde à somatória dos valores das três primeiras perguntas da ALSFRS-R, as quais avaliam fala, salivação e deglutição, caracterizando o acometimento bulbar da doença.

No estudo de imagem, os pacientes e os indivíduos-controle foram submetidos ao exame de RM da medula cervical em equipamento de 3T Achieva-Intera PHILIPS no mesmo dia da avaliação clínica. As imagens foram adquiridas segundo o protocolo descrito: Seqüência T1 volumétrica (3D) do crânio e medula cervical: TE=3.2ms, TR=7.1ms, flip angle=8o, voxel size=1.0 x 1.0 x 1.0 mm and FOV = 240x240. Para mensurar a medida da área e da excentricidade da elipse medular cervical de cada indivíduo, padronizou-se a coleta de dados por meio da utilização do software SpineSeg (figura 1).



Figura 1: Exemplo da utilização do Software SpineSeg na mensuração padronizada entre as vértebras C2 e C3 da área e da excentricidade da elipse medular (elipse amarela à direita).

No estudo de neurofisiologia clínica, considerou-se, quando havia mais de um exame de ENMG, o exame com a data mais próxima da realização da RM. Para a análise do nervo frênico, foram estudadas as respostas diafragmáticas aos estímulos percutâneos ao nervo na região cervical, borda lateral do músculo esternocleidomastoideo, na sua porção média, em ambos os lados. A captação do estímulo deu-se sobre o esterno, 5 cm acima do processo xifóide, e a referência foi posicionada 16 cm distante da captação, sobre o rebordo costal, de cada lado (figura 2). Também foram obtidos os valores dos INF e ISH, em ambas as mãos (figura 3).

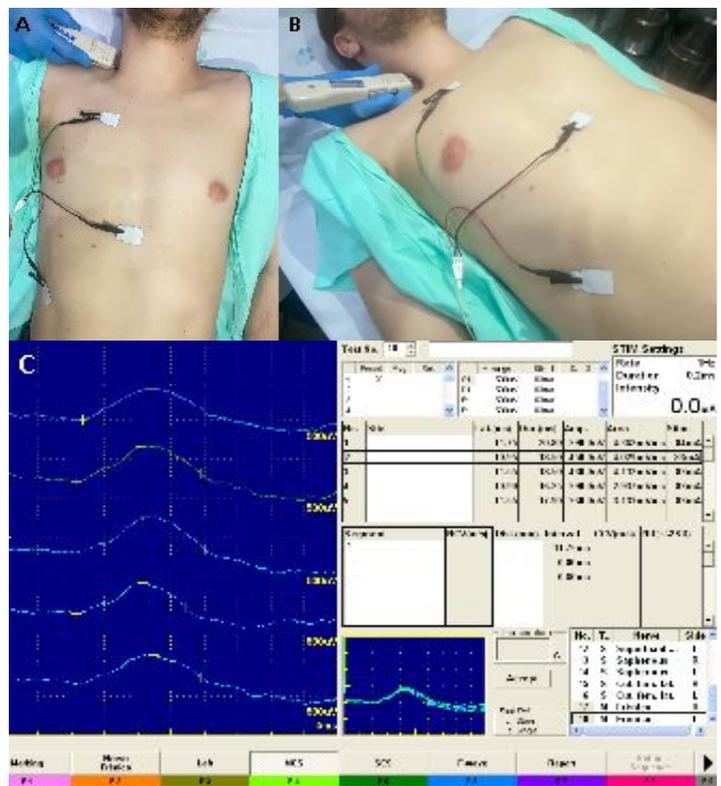


Figura 2: Montagem dos eletrodos para estudo de neurocondução do nervo frênico direito. A e B: estímulo do nervo frênico na borda posterior do músculo esternocleidomastoideo, com captação no esterno, 5 cm acima do processo xifóide, e eletrodo de referência 16 cm distalmente, sobre o rebordo costal. C: CMAPs do nervo frênico em 5 estímulos consecutivos (sensibilidade: 50 microvolts; varredura: 5 ms).

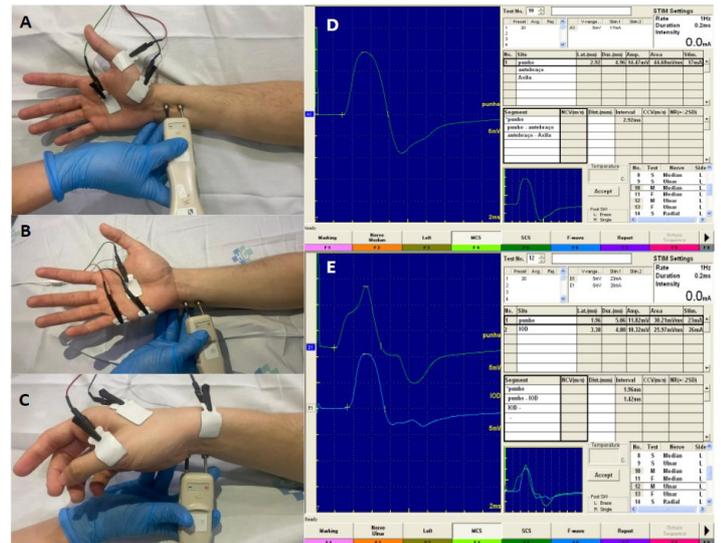


Figura 3: Montagem dos eletrodos para estudo de neurocondução motora e ISH. A: estudo do nervo mediano, com captação no músculo abductor curto do polegar; B e C: estudo do nervo ulnar com captações, respectivamente, em abductor do dedo mínimo (ADM) e primeiro interósseo dorsal (IOD); D: CMAP do nervo mediano; E: CMAPs do nervo ulnar com captações no ADM e no IOD (sensibilidade: 5 mV; varredura: 2 ms).

Os parâmetros avaliados pelo ENMG foram, portanto, o CMAP, a latência e os índices neurofisiológico e split-hand. O CMAP (Compound Muscle Action Potential) corresponde à somatória dos potenciais de ação muscular, enquanto a latência é o tempo entre o estímulo ao nervo e o início da deflexão da onda CMAP registrada e se correlaciona inversamente com as medidas de velocidade do nervo em estudo. Os índices neurofisiológico (INF) e o split-hand (ISH) são marcadores para diagnóstico e seguimento em pacientes com ELA já bem estabelecidos na literatura.

A análise estatística descritiva foi utilizada para expor os dados do grupo amostral. A comparação entre pacientes e controles no estudo transversal foi realizada com o teste de Mann-Whitney. A correlação entre a atrofia da medula cervical e os parâmetros neurofisiológicos foi explorada com regressão linear. Todas as análises foram feitas no software SYSTAT v.12, sendo considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, a tabela 1 descreve as características gerais da casuística, enquanto as tabelas 2 e 3 expõem as correlações encontradas entre a área e a excentricidade da medula cervical com os dados eletroneurofisiológicos e clínicos.

Tabela 1: Perfil demográfico, características clínicas, neurofisiológicas e parâmetros de ressonância magnética dos pacientes com ELA incluídos no estudo.

Variável	Pacientes com ELA (n=24)
Idade (média±DP, anos)	56,17±12,89
Tempo de doença (média±DP, meses)	31,83±30,98
Sexo (H/M)	16/8
ELA esporádica/ELA familiar	17/7
Fenótipo (ELA clássica/outros fenótipos)	13/11
ALSFRS (média±DP)	37,43±6
ALSFRS subscore bulbar (média±DP)	10,54±2,32
Capacidade Vital Forçada (média±DP)	66,55±23,94
Excentricidade da medula (média±DP)	0,77±0,06
Área da medula (média±DP)	64,57±7,15
Índice neurofisiológico D (média±DP)	0,26±0,52
Índice neurofisiológico E (média±DP)	56,14±148,54
Índice Split-Hand D (média±DP)	0,93±1,26
Índice Split-Hand E (média±DP)	0,17±0,43
CMAP nervo frênico D (média±DP, mV)	540,38±196,25
CMAP nervo frênico E (média±DP, mV)	583,38±212,14
Latência nervo frênico D (média±DP, ms)	8,35±1,97
Latência nervo frênico E (média±DP, ms)	7,5±0,71

Tabela 2: Correlação de dados clínicos e neurofisiológicos com a área da medula cervical em pacientes com ELA.

Variável	Coefficiente de Pearson
CMAP nervo frênico D	0,32
Latência nervo frênico D	-0,08
CMAP nervo frênico E	0,07
Latência nervo frênico D	-0,30
Índice split-hand D	-0,02
Índice split-hand E	-0,02
Índice neurofisiológico D	-0,18
Índice neurofisiológico E	0,29
Capacidade Vital Forçada	-0,27
ALSFRS-R	0,16
ALSFRS-R subscore bulbar	0,15

Tabela 3: Correlação de dados clínicos e neurofisiológicos com a excentricidade da medula cervical em pacientes com ELA.

Variável	Coefficiente de Pearson
CMAP nervo frênico D	0,29
Latência nervo frênico D	-0,56
CMAP nervo frênico E	0,05
Latência nervo frênico E	-0,63
Índice split-hand D	-0,05
Índice split-hand E	0,04
Índice neurofisiológico D	-0,05
Índice neurofisiológico E	0,32
Capacidade Vital Forçada	-0,20
ALSFRS-R	0,00
ALSFRS-R subscore bulbar	0,17

Em negrito nas tabelas 2 e 3, estão as correlações mais fortes encontradas (1) entre a área, o CMAP e a latência do nervo frênico direito e (2) entre a excentricidade e as latências do nervo frênico direito e esquerdo. A primeira correlação indica aumento da CMAP e diminuição da latência do nervo frênico direito, conforme aumento da área da medula. A segunda correlação demonstra diminuição do tempo de latência do nervo frênico direito e esquerdo com aumento da excentricidade. Assim, em 1, entende-se que quanto maior a integridade da medula, ou seja, maior a área medular, maior é o CMAP e a velocidade de condução nervosa do frênico direito.

CONCLUSÕES

Não foram demonstradas correlações funcionais significativas entre a atrofia medular cervical e os dados eletroneurofisiológicos e clínicos na Esclerose Lateral Amiotrófica. Assim, novas pesquisas devem ser realizadas apurando o uso de técnicas mais avançadas de imagem, discriminando os pacientes de acordo com fenótipo da ELA e aumentando o número amostral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOUZA, Paulo Victor Sgobbi de et al. **Far beyond the motor neuron: the role of glial cells in amyotrophic lateral sclerosis.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 74, n. 10, p. 849-854, Out. 2016.
2. DIETRICH-NETO, Flávia et al. **Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 58, n. 3A, p. 607-615, Set. 2000.
3. OLIVEIRA, Acary Souza Bulle; PEREIRA, Roberto Dias Batista. **Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 67, n. 3a, p. 750-782, Set. 2009.
4. CHIEIA, Marco A. et al. **Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 68, n. 6, p. 837-842, Dec. 2010.
5. ROCHA, Antonio José da; MAIA JUNIOR, Antonio Carlos Martins. **Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 70, n. 7, p. 532-539, Jul. 2012.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, professor doutor Marcondes Cavalcante França Jr., e a minha co-orientadora, doutoranda Melina Pazian Martins, pela grande oportunidade de aprendizado em pesquisa científica, neurologia e neurofisiologia.

Agradeço ao PIBIC/CNPq pela concessão da bolsa de iniciação científica, promovendo apoio e incentivo à pesquisa no Brasil.

Contudo, em 2, a relação para excentricidade inverte-se com aumento da velocidade da condução, sendo menor o tempo de latência, conforme aumento da excentricidade, ou seja, maior grau de atrofia. Assim, sugere-se uma baixa correlação da medida de excentricidade medular com o grau de atrofia medular, não sendo este um bom parâmetro de avaliação. Ademais, o diafragma afetado pela degeneração neuronal ao frênico estaria desviado cranialmente por não se expandir totalmente, o que diminuiria a distância entre o estímulo (cervical) e a captação (diafragma), e, por conseguinte, a latência do CMAP.

Outras hipóteses foram elaboradas para explicar os resultados, como um número amostral pouco significativo e não discriminação dos pacientes em grupos correspondentes aos fenótipos da doença existentes. Além disso, ressalta-se que a técnica utilizada para a produção dos dados de imagem faz medidas grosseiras da medula cervical, sem mensurar especificamente as áreas da medula mais acometidas na ELA que são a coluna anterior e o funículo lateral (figura 4). Deve-se adicionar a hipótese. Apesar das correlações encontradas, nenhum resultado foi significativo ($p < 0,005$).

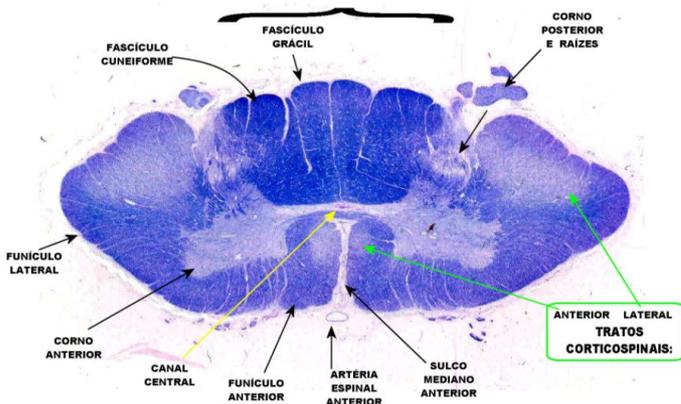


Figura 4: Corte pela medula espinal cervical em mesoscopia. Evidencia-se a disposição dos funículos laterais e cornos anteriores, correspondentes aos tratos corticoespinais, com sua atrofia na Esclerose Lateral Amiotrófica visualizada como palidez da mielina.

*A figura 4 foi retirada do site didático do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Acesso em: <http://anatpat.unicamp.br/bineuela1.html>.