AVALIAÇÃO DA SUBSTÂNCIA BRANCA NA DOENÇA DE PARKINSON, ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO PARA AVALIAÇÃO DE VULNERABILIDADE HEMISFÉRICA

Palavras-Chave: DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS, DIFFUSION TENSOR IMAGING (DTI), MORFOMETRIA VOXEL BASEADA (VBM)

Autores/as:
THAMIRES AVELINO VIEIRA DE LIMA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (FCM - UNICAMP)
Prof.ª Drª. CLARISSA LIN YASUDA (orientadora) - Departamento de Neurologia - FCM

INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas e autoimunes podem causar danos estruturais progressivos nos hemisférios cerebrais, acometendo tanto a substância branca como a cinzenta. Entre estas doenças temos a esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Parkinson (DP), epilepsia, e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Estudos comparativos do acometimento dos hemisférios pela epilepsia demonstraram as alterações na substância branca através da análise de imagens de ressonância magnética, como a volumetria obtida com a morfometria voxel baseada (VBM) e pela análise de imagens de tensor de difusão (DTI), sendo estas alterações mais extensas quando acometem o hemisfério esquerdo quando comparado ao direito. Quando a epilepsia se inicia no lobo temporal (ELT) ocorre um comprometimento mais difuso do hipocampo, esclerose hipocampal (EH) e do lobo temporal, revelando que os danos microestruturais na ELT abrangem além da região mesial e lobo temporal, o hemisfério contralateral (Campos et al., 2015a) e que também os pacientes com atrofia hipocampal esquerda apresentam uma implicação mais difusa e bilateral do que os pacientes com atrofia hipocampal direita (Bonilha et al., 2007b; Coan et al., 2009).

As causas e mecanismos que justifiquem as alterações mais intensas e bilaterais nos pacientes com EH esquerda são desconhecidas. Da mesma forma, não existe uma explicação que alterações cerebrais em pacientes com EH direita fiquem mais restritas ao hemisfério direito. Por outro lado, é sabido que os pacientes com EH esquerda apresentam mais déficits cognitivos (envolvendo memória verbal e visual), que os pacientes com EH direita (predomínio de déficit de memória visual) (Bonilha et al., 2007a); a hipótese para justificar tais divergências é que talvez os déficits dos pacientes com EH esquerda sejam associados às alterações estruturais mais difusas, em comparação ao grupo com EH direita. Infelizmente não existem estudos que tenham investigado a vulnerabilidade dos hemisférios cerebrais a diferentes mecanismos neuropatológicos, propusemos a hipótese de que talvez o hemisfério esquerdo seja mais vulnerável visto a maior demanda metabólica gerada pela linguagem e dominância manual. Para testar essa hipótese, a presente pesquisa teve o objetivo de investigar as alterações estruturais cerebrais da substância branca em outras patologias: ELA, DP, LES, que não apresentam um caráter tão lateralizatório quanto a esclerose Hipocampal unilateral, verificando quais patologias apresentam assimetria nas alterações cerebrais estruturais e se a substância branca do hemisfério esquerdo é mais lesada em doenças neurodegenerativas [Doença de Parkinson (DP) do que em doenças autoimunes [Lúpus eritematoso sistêmico (LES)].

METODOLOGIA

Este estudo de análise retrospectiva foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNICAMP e realizado no Laboratório de Neuroimagem (LNI) do HC – UNICAMP com dados de pacientes que são acompanhados rotineiramente nos Ambulatórios de Neurologia e de Reumatologia do HC. Todas as imagens fazem parte do banco de imagens do Laboratório de Neuroimagem.

1) Seleção de indivíduos:

Inicialmente, para cada doença, reunimos várias imagens de ressonância magnética T1 de sujeitos doentes e saudáveis. Em seguida, organizamos os sujeitos de maneira que cada sujeito do grupo dos doentes fosse correspondido por um controle saudável de mesmo sexo e idade o mais próxima possível (etapa de pareamento por sexo e idade). Feito isso, nossos grupos foram:

- Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): 198 controles (183 mulheres e 15 homens) e 202 pacientes (186 mulheres e 16 homens);
- Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): 139 controles (64 mulheres e 75 homens) e 98 pacientes (39 mulheres e 59 homens);
- Doença de Parkinson (DP): 76 controles (29 mulheres e 47 homens) e 110 pacientes (33 mulheres e 77 homens).

2) Processamento de imagens de ressonância magnética

A primeira técnica é de análise por "Voxel-Based Morphometry, ou Morfometria Baseada em Voxel. Para isso, usamos o MATLAB R2014b com os pacotes para análise e processamento de imagem CAT 12 e SPM 12 (http://www.neuro.uni-jena.de/cat/) (www.fil.ion.ucl.ac.uk). A seguir descrevemos as etapas em resumo:

As imagens em ponderadas em T1 de alta resolução (voxel 1x1x1) 3D adquiridas no formato DICOM foram transformadas no formato Nifti utilizando o software MRIcron (http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html). Após o alinhamento e marcação manual da comissura anterior para cada indivíduo, as imagens foram processadas com SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk)/ CAT12 (http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/) junto ao MATLAB 2014Rb conforme as etapas:

- Normalização: as imagens foram passadas para o espaço padrão para reduzir a variabilidade interindividual do tamanho da cabeça. A normalização é baseada em um ponto em comum (comissura anterior) e utiliza transformações lineares e não lineares. Este passo é realizado de acordo com uma imagem padrão.

- Segmentação: o programa SPM dispõe de rotinas que automaticamente segmentam em SB (swmp1) e SC (swmp2). A segmentação fornece um mapa de SB e outro de SC para cada indivíduo com base na probabilidade de cada voxel ser substância cinzenta (SC) ou branca (SB). Além disso extraímos o mapa de superfície cortical para cada indivíduo (Figura 1);

- Modulação: esta etapa preserva a quantidade de tecido que eventualmente tenha sido deformado pela normalização. Com essa etapa é possível realizar análises relativas a alterações volumétricas de SB e SC.

- Suavização: este passo reduz a variação dos sulcos e giros fazendo com que as imagens apresentem uma distribuição mais normal permitindo a comparação posterior entre elas.

3) Análise Estatística

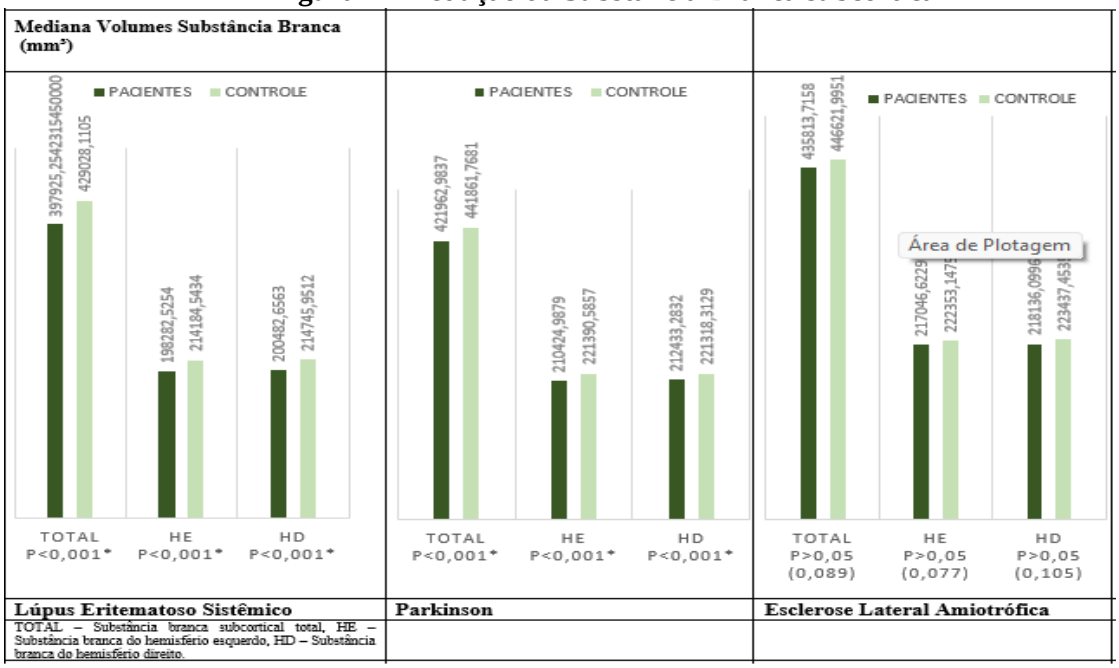
Após o processamento das imagens, foram gerados dados da quantidade de tecido (volume – mm^3) dos diferentes territórios analisados de cada indivíduo. Com base nos dados, utilizamos o software SPSS22 para análise estatística, obtivemos como resultado uma distribuição não normal dos dados. Sendo assim, aplicamos os testes não paramétricos (MANN-WHITNEY) para comparar as medidas entre grupos de pacientes e controles.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em cada grupo de doença (LES, DP e ELA) foi avaliado o volume da substância branca de determinadas regiões (cérebro total, hemisfério direito (D), hemisfério esquerdo (E), giros pré-centrais direito e esquerdo, lobos frontais direito e esquerdo, lobos temporais direito e esquerdo) considerando-se lados direito e esquerdo de cada território. Fizemos a comparação com base na mediana dos pacientes com os controles, e após, entre os 3 grupos de patologias a serem analisadas, no presente estudo, sendo assim, observamos o acometimento dos giros pré-centrais, lobos frontal direito e temporal esquerdo pelo Lúpus Eritematoso Sistêmico. Enquanto a Doença de Parkinson poupa

lobos frontais e temporais. ELA acomete majoritariamente os territórios estudados quando comparado com as demais doenças, não notamos diferença apenas no lobo frontal esquerdo.

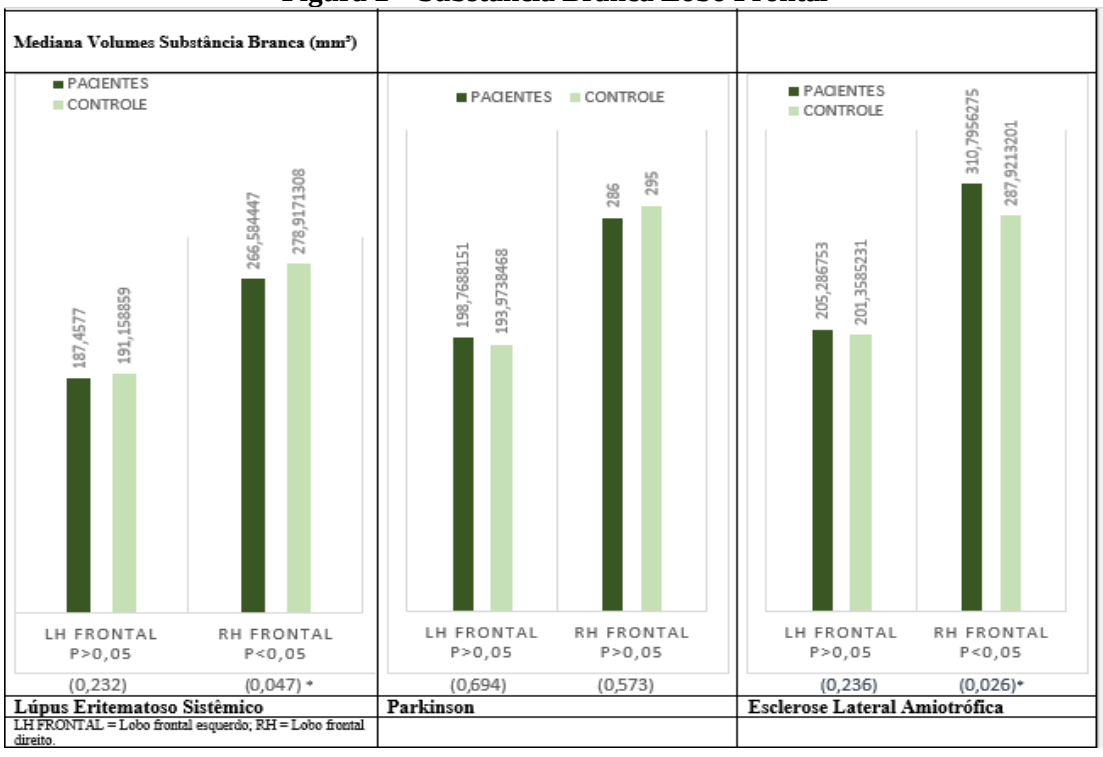
Figura 1 – Redução da Substância Branca subcortical



TOTAL – Substância branca subcortical total, HE – Substância branca do hemisfério esquerdo, HD – Substância branca do hemisfério direito.

Observando a figura 1, nota-se que não há diferença entre doença neurodegenerativa em comparação com autoimune, tanto o LES quanto a DP influenciaram na redução volumétrica da substância branca quando vista como um todo. Entretanto, quando analisamos a ELA, notamos que não houve redução volumétrica significativa quando vista como um todo em comparação entre pacientes e o controle.

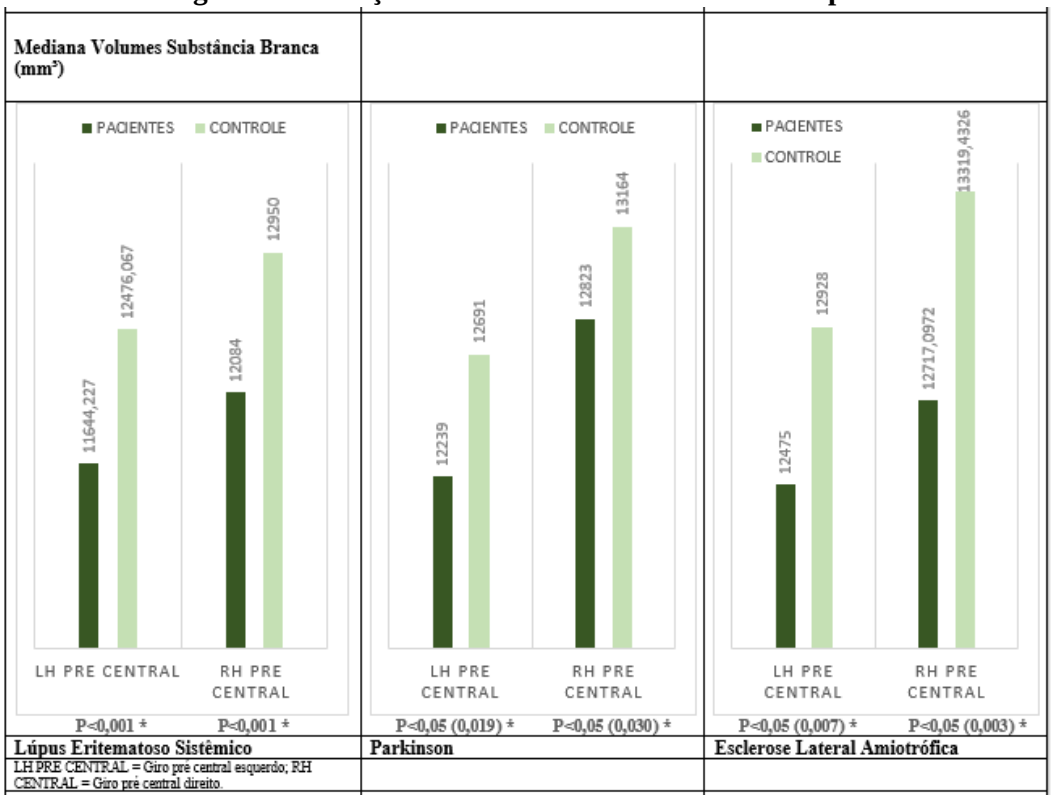
Figura 2 – Substância Branca Lobo Frontal



LH FRONTAL = Lobo frontal esquerdo; RH = Lobo frontal direito.

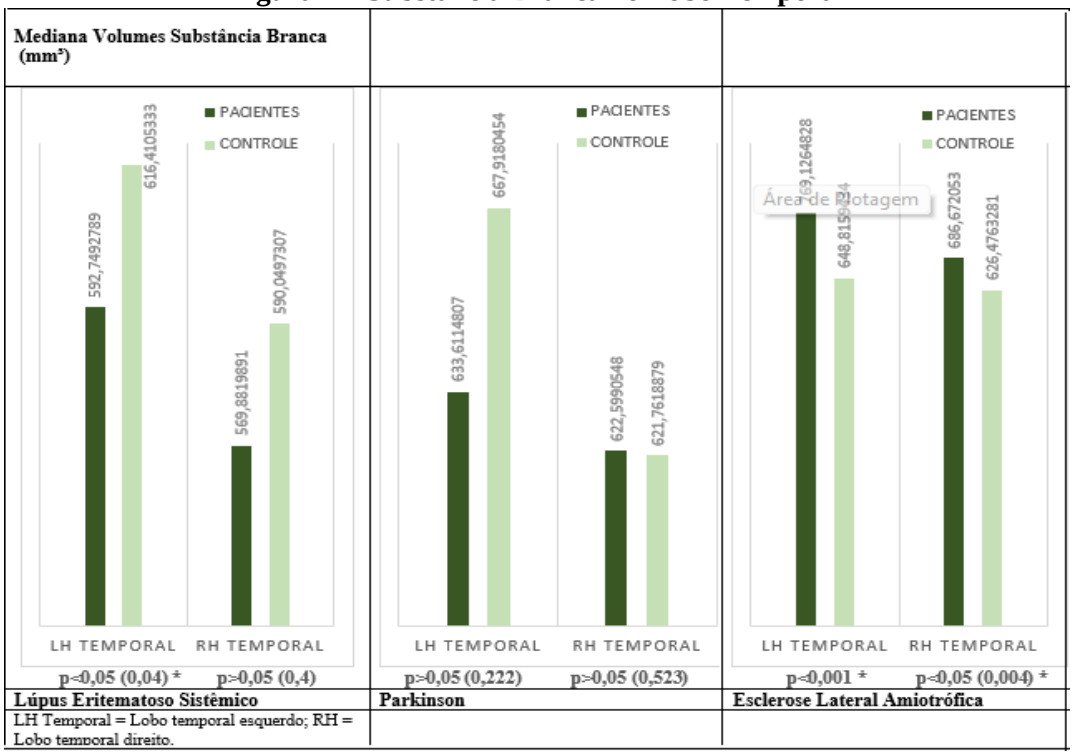
Com base na figura 2, observamos que os lobos frontais direitos expressam uma redução significativa apenas quando acometidos pelo LES e ELA. No estudo do lobo frontal esquerdo com as doenças neurodegenerativas e autoimune não houve impacto sobre o volume.

Figura 3 – Redução da Substância Branca nos Giros pré centrais



Na figura 3 é evidente a alteração de substância branca nos giros pré-centrais bilateralmente por todas as patologias.

Figura 4 – Substância Branca no Lobo Temporal



Na figura 4 notou-se redução de volume de massa branca no lobo temporal direito em associação com LES e ELA, na doença de Parkinson não identificamos tal alteração. O lobo temporal esquerdo foi alterado apenas por ELA.

Em todas as comparações feitas acima, vimos que ocorreu variabilidade em relação ao acometimento da substância branca pelas patologias, corroborando para nossa hipótese de que essas doenças não apresentam um caráter tão lateralizatório quanto a esclerose Hipocampal unilateral e de assimetria nas alterações cerebrais estruturais. Além disso, a substância branca do hemisfério esquerdo não é mais lesada em doenças neurodegenerativas do que em doenças autoimunes, porém o LES predominou em relação a redução volumétrica praticamente em todos os territórios cerebrais estudados nesta pesquisa diante das demais.

CONCLUSÕES

Para este presente estudo elaboramos duas hipóteses principais, se existiria assimetria entre a substância branca quando acometida por diferentes patologias e mediante tais diferenças se apresentariam diferenças entre doenças neurodegenerativas e autoimunes. Com base em nossas análises e comparações, podemos identificar redução significativa do volume de substância branca nas 3 doenças (doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Lúpus Eritematoso Sistêmico). Dentre estas, nota-se que, a maior redução foi observada dentre a doença autoimune, Lúpus Eritematoso Sistêmico, enquanto na Esclerose Lateral Amiotrófica notamos marcadas alterações na região motora, ou seja, no giro pré central, achado significativo, já que é sabido que ELA é uma doença do neurônio motor.

BIBLIOGRAFIA

Bonilha, L., et al., 2007a. Extrahippocampal gray matter atrophy and memory impairment in patients with medial temporal lobe epilepsy. Hum Brain Mapp. 28, 1376-90.

Bonilha, L., et al., 2007b. Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78, 286-94.

Campos, B.M., et al., 2015a. White matter abnormalities associated with type and localization of focal epileptogenic lesions. Epilepsia. 56, 125-32.

Campos, L.S., et al., 2015b. Clinical predictors of cognitive impairment and psychiatric complications in Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. **73, 390-5.**

Coan, A.C., et al., 2009. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. Neurology. 73**,** 834-42.

Coan, A.C., et al., 2014a. Frequent seizures are associated with a network of gray matter atrophy in temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis. PLoS One. 9**,** e85843.

Coan, A.C., et al., 2014b. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 35**,** 77-83.

Yasuda, C.L., et al., 2010. Relationship between environmental factors and gray matter atrophy in refractory MTLE. Neurology. 74**,** 1062-8.

Yasuda, C.L., et al., 2015. Aberrant topological patterns of brain structural network in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 56**,** 1992-2002.