

ESPECTROSCOPIA DE FÓSFORO (31P-MRS) NO MÚSCULO DE PACIENTES COM DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Schmid, Bruno¹; Somazz, Júlio César²; Lopes-Cendes, Iscia³; Cendes, Fernando¹; Castellano, Gabriela²; França, Marcondes¹



¹Departamento de Neurologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
²Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
³Departamento de Genética Médica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)



Agência Financiadora: Cnpq-PIBIC

Palavras-chave: Machado-Joseph - Espectroscopia - Ataxia

Introdução

A doença de Machado-Joseph (MJD) é a ataxia espinocerebelar autossômica dominante mais freqüente, especialmente em países de colonização portuguesa. A MJD é uma doença neurodegenerativa e clinicamente heterogênea, caracterizada por diferentes graus de ataxia, oftalmoplegia, neuropatia periférica, disfunção piramidal e incoordenação dos movimentos. A doença tem um curso progressivo, com perda irreversível de funções motoras e não motoras, para a qual não há terapias curativas [França et al. 2009]. A MJD é causada por expansões anormais do triplete CAG no gene MJD1. Dados clínicos e experimentais sugerem que o metabolismo energético atua de maneira vital na patogênese da doença. A espectroscopia de fósforo (31P-MRS) no músculo de pacientes com doença de Machado-Joseph é uma técnica não invasiva que permite a quantificação *in vivo* de metabólitos energéticos, como a fosfocreatina (PCr), fósforo inorgânico (Pi) e ATP. Nosso objetivo é avaliar a 31P-MRS como um biomarcador na MJD.

Materiais e Métodos

Onze pacientes sintomáticos (idade média 44±12, variação 23-67, 5 homens) com diagnóstico molecular de MJD e regularmente seguidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP foram selecionados para o estudo. A severidade da ataxia foi avaliada com a escala SARA. Todos os dados de ressonância magnética foram adquiridos com o equipamento de 3T Achieva Philips. Primeiramente, imagens estruturais do músculo gastrocnêmio esquerdo (T1W1, planos sagitais e coronais) foram obtidas para posicionar a região de interesse (ROI of 20×30×80 mm³). A seguir, espectros de 31P foram adquiridos usando o seguinte protocolo: sequência ISIS, TR=4500ms, TE=0.10ms, NSA=64 and bandwidth=5000Hz. Os espectros foram processados (3Hz Lorentzian apodization seguido por zero-order phase correction) e quantificados usando o software (*Java Magnetic Resonance User Interface v.3.0*). Os picos de PCr, Pi e ATP foram quantificados usando o método AMARES (implementado no jMRUI). Um grupo de 10 indivíduos saudáveis (idade média 34 ±10, variação 20-50, 8 homens) foi usado para comparação. O nível de significância foi estabelecido em $\alpha=0.05$. Nós usamos o software Systat para a análise estatística.

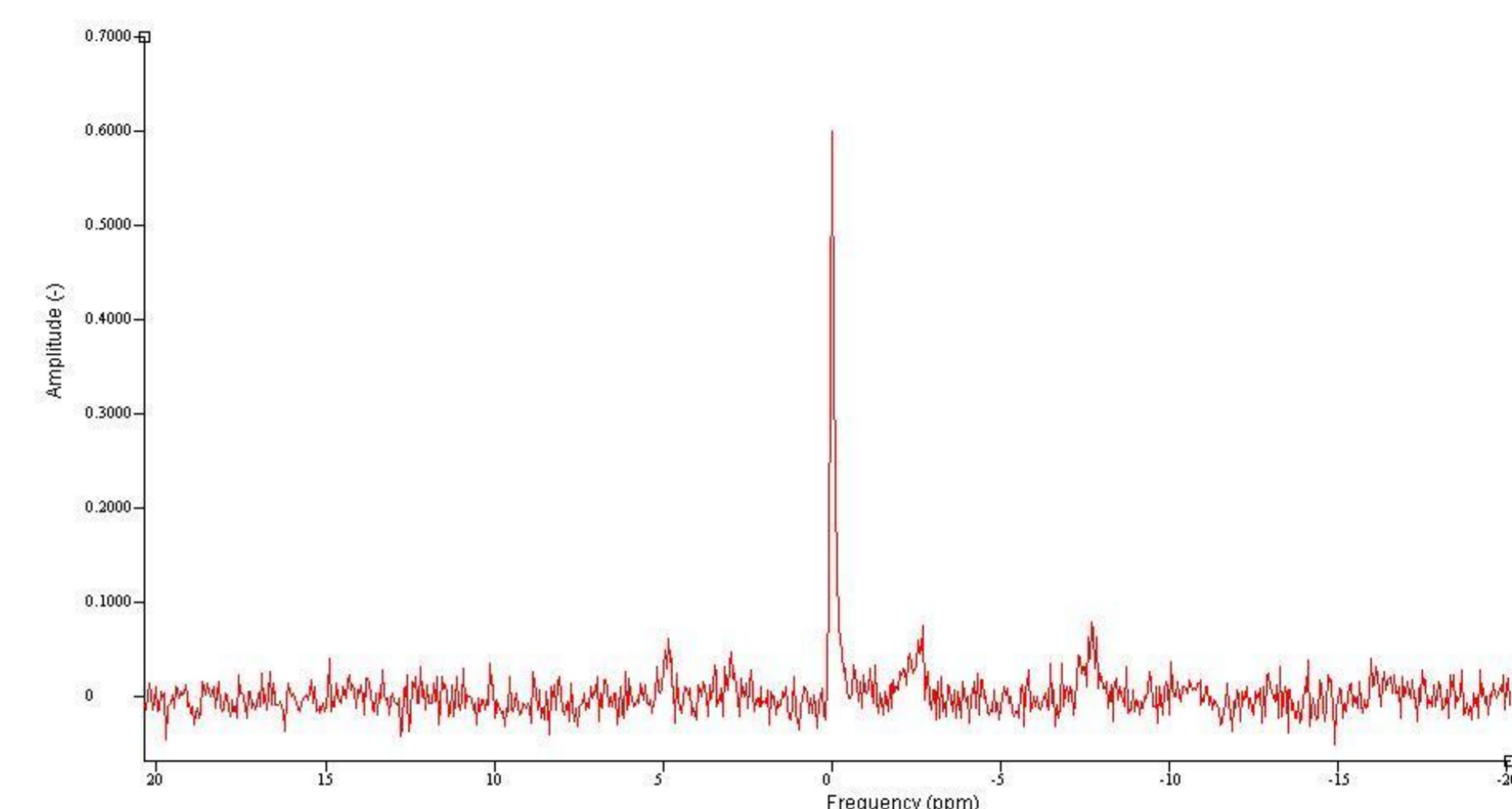


Fig.1. espectro de 31P ajustado usando o jMRUI

Resultados

Nós não encontramos diferenças significativas entre pacientes e controles no que se refere às razões PCr/ATP (3.59 ± 0.54 vs 4.43 ± 1.29 , $p = 0.08$), PCr/Pi (7.08 ± 3.14 vs 6.24 ± 1.34 , $p = 0.24$) e ATP/Pi (1.98 ± 0.95 vs 1.53 ± 0.56 , $p = 0.24$). A razão PCr/PCr+Pi também foi semelhante nos dois grupos (0.85 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.03 , $p = 0.85$).

Tabela 1. PCr/ATP

| SUJEITO | GRUPO | PCr/ATP | Erro |
|----------|-------|----------|----------|
| CONTROLE | 1 | 2,57E+00 | 1,63E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,26E+00 | 3,13E-01 |
| PACIENTE | 2 | 3,30E+00 | 2,74E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,31E+00 | 2,19E-01 |
| PACIENTE | 2 | 3,34E+00 | 0,280924 |
| PACIENTE | 2 | 3,49E+00 | 2,96E-01 |
| PACIENTE | 2 | 3,52E+00 | 2,32E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,56E+00 | 2,61E-01 |
| PACIENTE | 2 | 3,62E+00 | 2,56E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,62E+00 | 2,48E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,63E+00 | 2,58E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,64E+00 | 2,79E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,70E+00 | 0,195248 |
| PACIENTE | 2 | 3,78E+00 | 3,18E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,88E+00 | 2,21E-01 |
| PACIENTE | 2 | 4,48E+00 | 3,50E-01 |
| PACIENTE | 2 | 4,52E+00 | 2,93E-01 |
| CONTROLE | 1 | 4,75E+00 | 2,80E-01 |
| PACIENTE | 2 | 5,46E+00 | 3,48E-01 |
| PACIENTE | 2 | 5,87E+00 | 0,525693 |
| PACIENTE | 2 | 7,31E+00 | 8,19E-01 |

Tabela 2. ATP/Pi

| SUJEITO | GRUPO | ATP/Pi | Erro |
|----------|-------|----------|----------|
| PACIENTE | 2 | 5,67E-01 | 1,16E-01 |
| CONTROLE | 1 | 7,80E-01 | 1,23E-01 |
| PACIENTE | 2 | 1,08E+00 | 0,193594 |
| CONTROLE | 1 | 1,09E+00 | 0,118333 |
| CONTROLE | 1 | 1,09E+00 | 1,57E-01 |
| PACIENTE | 2 | 1,11E+00 | 1,99E-01 |
| PACIENTE | 2 | 1,23E+00 | 1,94E-01 |
| CONTROLE | 1 | 1,25E+00 | 1,36E-01 |
| PACIENTE | 2 | 1,36E+00 | 1,77E-01 |
| PACIENTE | 2 | 1,42E+00 | 2,12E-01 |
| PACIENTE | 2 | 1,46E+00 | 0,24294 |
| CONTROLE | 1 | 1,86E+00 | 2,20E-01 |
| PACIENTE | 2 | 2,02E+00 | 3,55E-01 |
| PACIENTE | 2 | 2,11E+00 | 5,16E-01 |
| PACIENTE | 2 | 2,12E+00 | 2,66E-01 |
| CONTROLE | 1 | 2,23E+00 | 5,64E-01 |
| CONTROLE | 1 | 2,24E+00 | 5,58E-01 |
| PACIENTE | 2 | 2,38E+00 | 4,11E-01 |
| CONTROLE | 1 | 2,75E+00 | 7,35E-01 |
| CONTROLE | 1 | 2,83E+00 | 7,26E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,74E+00 | 1,17E+00 |

Tabela 3. PCr/Pi

| SUJEITO | GRUPO | PCr/Pi | Erro |
|----------|-------|----------|----------|
| CONTROLE | 1 | 2,01E+00 | 2,98E-01 |
| CONTROLE | 1 | 3,90E+00 | 4,97E-01 |
| CONTROLE | 1 | 4,03E+00 | 0,388553 |
| PACIENTE | 2 | 4,14E+00 | 7,29E-01 |
| PACIENTE | 2 | 4,86E+00 | 0,715479 |
| PACIENTE | 2 | 4,97E+00 | 6,27E-01 |
| PACIENTE | 2 | 5,52E+00 | 7,66E-01 |
| CONTROLE | 1 | 5,92E+00 | 5,50E-01 |
| PACIENTE | 2 | 6,03E+00 | 1,02E+00 |
| PACIENTE | 2 | 6,14E+00 | 7,08E-01 |
| PACIENTE | 2 | 6,31E+00 | 1,001271 |
| PACIENTE | 2 | 6,97E+00 | 1,62E+00 |
| CONTROLE | 1 | 7,21E+00 | 7,58E-01 |
| PACIENTE | 2 | 7,46E+00 | 8,08E-01 |
| PACIENTE | 2 | 7,62E+00 | 1,20E+00 |
| CONTROLE | 1 | 8,06E+00 | 1,97E+00 |
| CONTROLE | 1 | 8,14E+00 | 1,95E+00 |
| PACIENTE | 2 | 8,61E+00 | 1,37E+00 |
| CONTROLE | 1 | 9,08E+00 | 2,37E+00 |
| CONTROLE | 1 | 1,03E+01 | 2,55E+00 |
| CONTROLE | 1 | 1,22E+01 | 3,65E+00 |

Discussão e Conclusões

Embora tenhamos falhado em encontrar diferenças significativas no metabolismo energético de pacientes com doença de Machado-Joseph com o uso da 31P-MRS, as razões PCr/ATP e PCr/Pi apresentaram resultados promissores. Nossos resultados negativos são possivelmente atribuíveis à pequena amostra de pacientes e controles. A adição de mais pacientes e a inclusão de um protocolo de exercícios podem promover resultados mais consistentes.

Agradecimentos

Nós gostaríamos de agradecer à CNPq pelo suporte financeiro.

Referências

- [França et al. 2009] França MC Jr, D'Abreu A, Nucci A, Cendes F, Lopes-Cendes I. Prospective study of peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve* 40:1012-1018, 2009.
- [Gadian 1995] Gadian DG. *Nuclear magnetic resonance and its applications to living systems*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.
- [Graaf 2007] Graaf RA. *In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques*. 2nd ed. John Wiley & Sons, West Sussex, 2007.
- [Naressi et al. 2001] Naressi A, Couturier C, Castang I, Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of *in vivo*/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Computers Biol Med* 31: 269-86, 2001.
- [Salibi e Brown 1998] Salibi N, Brown M. *Clinical MR Spectroscopy, First Principles*. Wiley-Liss, New York, 1998.
- [Vanhamme et al. 1997] Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge. *J Magn Reson* 129: 35-43, 1997.
- [Yabe et al. 2011] Yabe I, Tha KK, Yokota T, Sato K, Soma H, Takei A, Terae S, Okita K, Susaki H. Estimation of skeletal muscle energy metabolism in Machado-Joseph disease using (31)P-MR spectroscopy. *Mov Disord* 26(1): 165-168, 2011.
- [Zandi et al. 2001] Zandi HJA, Graaf M, Heerschap A. Common Processing of *in vivo* MR spectra. *NMR Biomed* 14: 224-232, 2001.

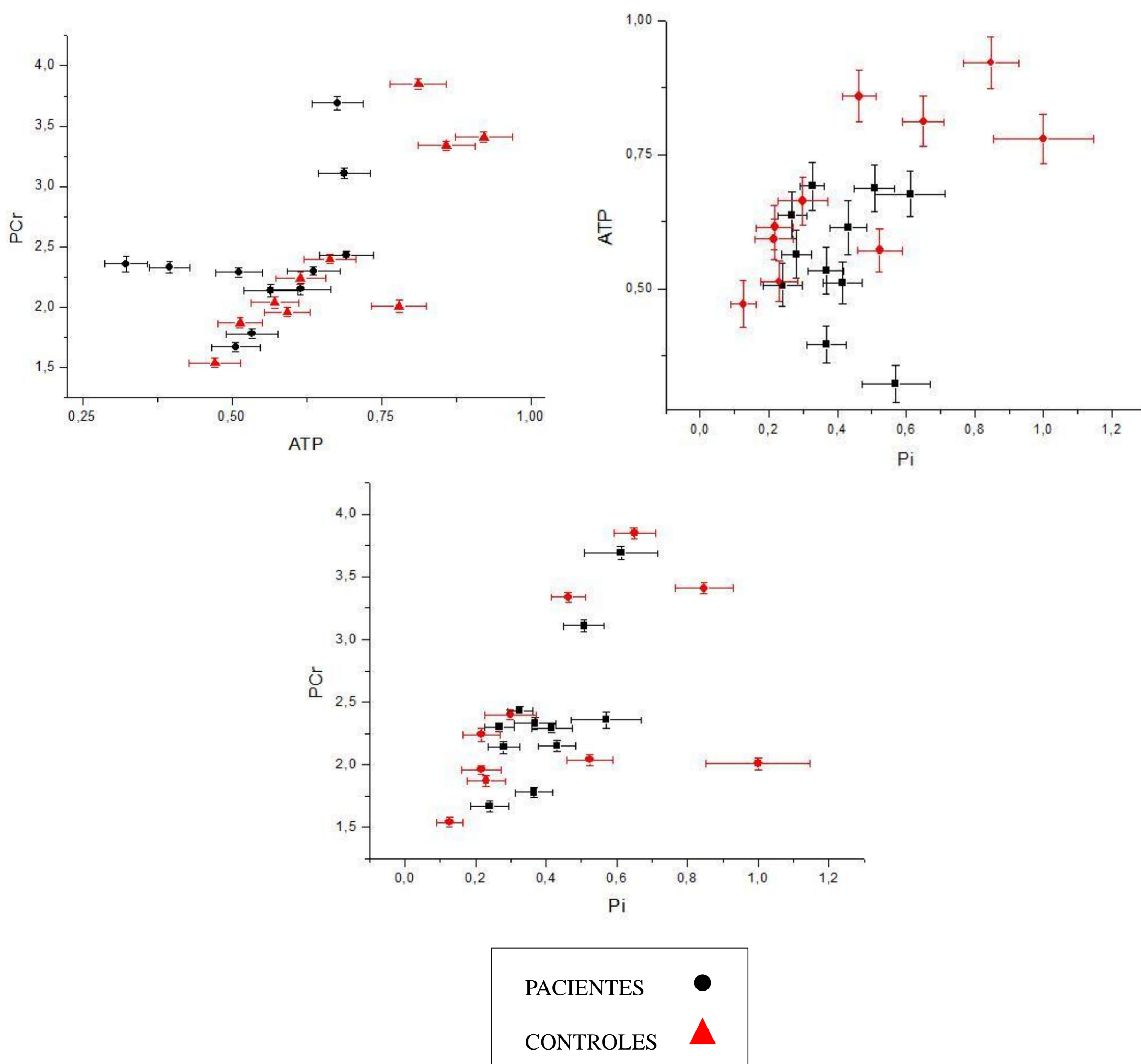


Fig.2. Gráficos representando a distribuição dos picos de PCr, ATP e Pi.