

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde



SAMY SCHERB STEINBERG

Estudo volumétrico da evolução das lesões cerebrais na forma
idiopática de calcificações em gânglios da base cerebral
("Doença de Fahr")

Recife

2013

SAMY SCHERB STEINBERG

Estudo volumétrico da evolução das lesões cerebrais na forma
idiopática de calcificações em gânglios da base cerebral
("Doença de Fahr")

Dissertação apresentada ao programa de
Mestrado em Biologia Aplicada à Saúde
da Universidade Federal de Pernambuco,
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Aplicada à
Saúde.

Orientador: Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Recife

2013

Catálogo na fonte
Elaine Barroso
CRB 1728

Steinberg, Samy Scherb

Estudo volumétrico da evolução das lesões cerebrais na forma idiopática de calcificações em gânglios da base cerebral (“Doença de Fahr”)/ Samy Scherb Steinberg– Recife: O Autor, 2013.

80 folhas : il., fig., tab.

Orientador: João Ricardo Mendes de Oliveira

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Biologia Aplicada à Saúde, 2013.

Inclui bibliografia e anexo

- 1. Cérebro-doenças 2. Epidemiologia I. Oliveira, João Ricardo Mendes de (orientador) II. Título**

612.82

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB- 2013- 173

**Estudo volumétrico da evolução das lesões cerebrais na forma
idiopática de calcificações em gânglios da base cerebral
("Doença de Fahr")**

Samy Scherb Steinberg

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Orientador

Departamento de Neuropsiquiatria – UFPE
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - UFPE

Prof^a. Dr^a Paula Rejane Beserra Diniz

Departamento de Medicina Clínica - UFPE

Prof^o. Dr. Carlos Henrique Madeiros Castelletti

Instituto Agronômico de Pernambuco
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - UFPE

Recife

2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a D'us, por tudo, desde a própria existência.

Este trabalho é prova e testemunha de que a boa ajuda de certas pessoas foi fundamental. Não só para que ele fosse realizado, mas para que ele fosse realizado simultaneamente ao estudo e exercício da medicina, e (geralmente) preservando minha sanidade física e mental.

Meus agradecimentos à minha família, que me deu mais do que boas sequências de DNA, e sempre me apoiou mesmo quando eu não me apoiei. Mamãe Yara, Papai Aulete, os irmãos Renata, Raíssa e Max, Vovó Annita, Tia Márcia, Tio Isio, André, Shalhevet, Noam, Louise, Rafael, Tio Walter, Cilene, Tamara, Sofia, Papai Alberto, Tio Henrique, Tio Lula, Vovó Matilde, Tia Jú, Tia Jill, Mira, Jairo, Celi, Renato, Nina, Ariela, Liat, Jenny. Todos são verdadeiramente importantes, porque todos participaram de alguma forma. É essencial fazer uma menção especial à minha mãe, que esteve e está sempre presente, e superando as mais razoáveis expectativas. Também preciso agradecer a Tio Shalom e Tia Rachel que, de repente, se fizeram presentes, com a simples intenção de me ajudar – e, de quebra, me mostrar que, diante das relações de família e amizade, passado e futuro são meras impressões perceptivas. Agradeço também aos que já se foram, mas cuja boa influência ainda chega a mim – Vovô Jayme Steinberg, Vovô Jaime Scherb e nossos antepassados, cujos bons exemplos são ainda hoje fonte de inspiração.

Aos professores que tive ao longo destes anos como estudante, desde o pré-escolar até a faculdade de medicina e, agora, o mestrado, que me ensinaram desde a leitura e a escrita, até os conhecimentos mais específicos que precisei; tanto no ensino formal quanto em cursos extracurriculares. E agradeço inclusive àqueles professores dos quais eu discordei, e àqueles que ensinavam assuntos que eu mesmo não queria aprender. Afinal, ainda que todos os professores tenham me ensinado algo que eu não sabia, aqueles também me ensinaram a discordar e a estudar sem interesse imediato – elementos essenciais ao desenvolvimento intelectual.

Aos meus estimados amigos, para os quais uma das poucas coisas que eu posso lhes dar, numa insuficiente tentativa de sanar minha ausência, é um sincero agradecimento pelo companheirismo que nunca os faltou.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira, que foi fundamental no desenvolvimento deste trabalho em todos os momentos; bem como aos colegas de seu grupo de pesquisas (em Psiquiatria Biológica) – Matheus Oliveira, José Eriton da Cunha, Manuela Souza, Roberta Lemos, Lylyan Pimentel, Danyllo Oliveira, Regina Galdino, Joana Braga, Karinna Teixeira, Isis Lima, Danielle Pereira – e aos colegas mestrandos e doutorandos do curso de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, que, não raro, estavam pacientemente me ensinando. Agradeço também aos membros da Banca Examinadora, Prof. Dr. Carlos Henrique Madeiros Castelletti e Prof^a. Dr^a Paula Rejane Beserra Diniz, que muito contribuíram através da análise e avaliação deste trabalho.

À Universidade Federal de Pernambuco, à qual eu já seria grato por ter graduado a maior parte de meus familiares, mas que também me graduou Médico, e agora Mestre.

Finalmente, devo agradecer à instituição que me abriu os olhos para a neurologia durante minha graduação em medicina, ao me receber por poucas semanas que muito significaram para mim: o Jack D. Weiler Hospital, do Montefiore Medical Center, afiliado ao Albert Einstein College of Medicine, da Yeshiva University, na pessoa dos Drs. Mark Mehler e Dr. Matthew Robbins.

Asseguro ao leitor que, sem a participação das pessoas aqui relacionadas, eu não estaria concluindo este curso nem esta dissertação.

EPÍGRAFE

“Hilel diz: Não te afastes da comunidade, nem confies em ti até o dia da tua morte; não julgues o teu próximo enquanto não te encontrares na situação dele; não digas coisas esperando que não sejam ouvidas, pois no fim acabarão ouvidas; não diga “estudarei quando tiver tempo”, pois talvez nunca tenhas tempo.”.

Talmude, tratado de *Pirkei Avot*,
Capítulo 2, Mishná 5.

RESUMO

A Doença de Fahr (DF), mais apropriadamente denominada FIBGC (*Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification*, traduzida como Calcificações Idiopáticas de Gânglios da Base de herança Familiar), ou simplesmente IBGC, compreende os tipos idiopáticos de calcificações de núcleos da base do cérebro, que são caracterizadas por agregados calcificados nas regiões do Globo Pálido, Putame, Núcleo Caudado e frequentemente também no Tálamo, Cerebelo e substância branca subcortical, de formas simétricas e documentadas por tomografia computadorizada (TC) em indivíduos com perfil endocrinológico normal e geralmente com um padrão de herança genética autossômica dominante. Novos casos de IBGC têm sido crescentemente descritos, aparentemente devido ao crescente uso da TC. Este estudo analisa e compara o volume das calcificações cerebrais em pacientes diagnosticados com IBGC. Até o presente, não havia sido relatada comparação volumétrica de tais calcificações. Nossa fonte de dados foram os arquivos de computador tipo "DICOM" referentes cinco exames de Tomografia Computadorizada. Os dados obtidos através dessa análise mostram diferentes comportamentos da lesão radiopaca, mesmo em gêmeos idênticos. Também constatamos que a estratificação das lesões em função de sua densidade radiológica (medida em HU) pode nos trazer mais informações a respeito do comportamento dessas lesões.

PALAVRAS CHAVES: DOENÇA DE FAHR, IBGC, FIBGC, VOLUMETRIA, CALCIFICAÇÃO CEREBRAL

ABSTRACT

Fahr's Disease (FD), more appropriately called FIBGC (Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification), or simply IBGC, comprehend the idiopathic types of basal ganglia calcification, which are characterized by calcified aggregates on Globus Pallidus, Putamen, Caudate Nucleus and frequently also on Thalamus, Cerebellum, and subcortical white matter, with symmetrical shapes and documented on Computer Tomography (CT) on individuals with normal endocrinologic profile and generally with an autosomal dominant pattern of inheritance. New cases of IBGC have been increasingly reported, apparently due to the increased use of the CT. This study analyses and compares the volume of the brain calcifications on IBGC diagnosed individuals. Until now, there was no publication with volumetrical comparison of such calcifications. Our databases were the DICOM computer files regarding five CT exams. The data obtained through this analysis show different behaviors of the radiopaque lesion, even in identical twin brothers. We also verified that the stratification of the lesions based on their radiological density (measured in HU) is able to bring us more information regarding the behavior of these lesions.

KEYWORDS: FAHR'S DISEASE, IBGC, FIBGC, VOLUMETRY, CEREBRAL CALCIFICATION

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Elementos Básicos para Geração de Raios-X nos equipamentos de uso clínico Página 19
- Figura 2** – Diferentes coeficientes de atenuação no corpo humano..... Página 20
- Figura 3** – Representação do funcionamento de um tomógrafo de “primeira geração” Página 23
- Figura 4** – Diagrama comparativo: à esquerda, tomografia “single slice” e à direita, tomografia “multislice” Página 24
- Figura 5** – Voxels num corte tomográfico..... Página 35
- Figura 6** – Voxels num corte tomográfico..... Página 35
- Figura 7** – Exemplos de “Janelas” Página 37
- Figura 8** – Heredograma da família estudada Página 41
- Figura 9** – "volume rendering" mostrando inconsistência de dados –S2 à esquerda e S3 à direita Página 44
- Figura 10** – Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S3-CT-2007 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.) Página 49
- Figura 11** – Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S3-CT-2010 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.) Página 50
- Figura 12** – Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S2-CT-2010 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.) Página 51
- Figura 13** – Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S1-CT-2010 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.) Página 52
- Figura 14** – Visão em perspectiva tridimensional dos conjuntos S3-CT-2007 (à esq.) e S3-CT-2010 (à dir.) Página 54
- Figura 15** – Cortes tomográficos tradicionais dos conjuntos S3-CT-2007 (à esq.) e S3-CT-2010 (à dir.) Página 54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Dose Efetiva de Exames Médicos Radiológicos.....	Página 18
Quadro 2 – Valores, em HU, de diferentes materiais.....	Página 36
Quadro 3 – Volumetria do conjunto S3-CT-2007	Página 49
Quadro 4 – Volumetria do conjunto S3-CT-2010.....	Página 50
Quadro 5 – Volumetria do conjunto S2-CT-2010	Página 51
Quadro 6 – Volumetria do conjunto S1-CT-2010	Página 52
Quadro 7 – Comparação entre as volumetrias de 2007 e 2010 do paciente S3	Página 53
Quadro 8 – Comparação da volumetria de S2 e S3 em 2010	Página 55
Quadro 9 – Volumetrias de S1, S2 e S3 em 2010, junto à média aritmética das volumetrias de S2 e S3 no mesmo ano	Página 55
Quadro 10 – Diferença percentual entre as volumetrias de S1 em 2010 e as demais, cujos nomes estão no topo de suas respectivas colunas	Página 56

LISTA DE ABREVIATURAS

Cereb	-----	Nas volumetrias, é o nome dado às lesões cerebelares.
DICOM	-----	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> , o protocolo do tipo de arquivo padrão para tomografias.
ERXS	-----	Exame de Raio-X Simples.
FIBGC	-----	<i>Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification</i> . Calcificações Idiopáticas de Gânglios da Base de herança Familiar.
HU	-----	Hounsfield Unit, unidade de medida da densidade radiológica de uma região ou <i>voxel</i> , numa TC.
IBGC	-----	<i>Idiopathic Basal Ganglia Calcification</i> . Calcificações Idiopáticas de Gânglios da Base.
kV	-----	Quilovolts. $1 \text{ kV} = 1 \times 10^3 \text{ V}$
kVp	-----	Quilovoltagem de pico, é a tensão máxima aplicada na ampola de RRX.
mA	-----	Miliamperes. $1 \text{ mA} = 1 \times 10^{-3} \text{ A}$.
mSv	-----	Milisievert. $1 \text{ mSv} = 1 \times 10^{-3} \text{ Sv}$ Mede a radiação absorvida por um tecido biológico.
PET	-----	<i>Positron Emission Tomography</i> .
RM	-----	Ressonância Magnética.
RRX	-----	Radiação tipo Raios-X.
s	-----	Segundos.
S1	-----	Código atribuído ao genitor de S2 e S3, na família estudada.
S2, S3	-----	Códigos atribuídos aos irmãos gêmeos, na família estudada.
SC	-----	Nas volumetrias, é o nome dado às lesões SubCorticais.
SPECT	-----	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> .
SWI	-----	<i>Susceptibility-Weighted Imaging</i> , uma sequência de RM.
TC	-----	Tomografia Computadorizada
TCC	-----	Tomografia Computadorizada de Crânio
USG	-----	Ultrassonografia
UTC	-----	Ultrassonografia Transcraniana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Nomenclatura e Definição Nosológica.....	13
1.2	Epidemiologia	16
1.3	Fisiopatologia	17
1.4	Aspectos Imaginológicos.....	18
1.4.1	O Exame de Raio-X Simples	19
1.4.1.1	Aspectos Físicos da Radiação Tipo Raio-X.....	20
1.4.2	Tomografia Computadorizada	24
1.4.3	Ressonância Magnética.....	28
1.4.4	Neuroimagem Funcional.....	30
1.4.5	Ultrassonografia Transcraniana	31
1.5	Associações Genéticas	32
1.5.1	Loci identificados	32
1.5.2	Penetrância Clínica.....	33
1.6	Aspectos Clínicos.....	33
1.6.1	Critérios diagnósticos.....	34
1.6.2	Evolução Clínica Observada.....	35
1.6.3	Ferramentas Terapêuticas.....	35
1.7	Aspectos computacionais.....	37
1.7.1	O arquivo tipo DICOM.....	37
1.2.1	Programas de computador correntemente utilizados.....	40
2	JUSTIFICATIVAS	42
3	OBJETIVOS	43
3.1	Gerais.....	43
3.2	Específicos	43

4	METODOLOGIA	44
4.1	Descrição dos casos clínicos.....	44
4.2	A escolha do programa de computador.....	45
4.3	O procedimento realizado no computador.....	46
5	RESULTADOS	51
6	DISCUSSÃO	60
6.1	Padronização do arquivo digital.....	60
6.2	Análise da progressão das calcificações entre 2007 e 2010	61
6.3	Análise comparativa entre os irmãos gêmeos e o genitor em 2010	63
6.4	Resiliência Cerebral	65
6.5	Perspectivas futuras	67
7	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXO A – THE CHALLENGING INTERPRETATION OF GENETIC AND NEUROIMAGING FEATURES IN BASAL GANGLIA CALCIFICATION	80

1 Introdução

1.1 Nomenclatura e Definição Nosológica

A nomenclatura que designa a doença tratada neste trabalho traz uma história de imprecisões e divergências. Embora o epônimo mais comumente atribuído seja devido ao médico e patologista alemão Karl Theodor Fahr (1877-1945), não foi ele o primeiro a publicar sobre tal doença, que ficara conhecida como “Doença de Fahr” ou “Síndrome de Fahr”. Além desses, sabemos de outros 44 nomes que já foram atribuídos à doença [1].

O primeiro caso descrito foi de autoria de Delacour, em 1850, que tratava de um paciente de 56 anos com rigidez e fraqueza de membros inferiores, e tremores. Em 1855 foi descrito um caso por Bamberger, mas que também tratava do aspecto histopatológico, tendo descrito calcificações nos vasos cerebrais mais finos [2]. Em 1902, Pick sugeriu que as calcificações seriam causadas por isquemia. Em 1929, Geyelin e Penfield descobriram que a mineralização afetava principalmente os vasos de camadas corticais profundas e substância branca adjacente. Ostertag (em 1929) e Scheiker (em 1940) atribuíram tais calcificações como secundárias a mudanças no metabolismo da albumina e paratormônio [3]. Foi em 1930, oitenta anos depois do primeiro caso relatado por Delacour, que Fahr descreveu o caso de um paciente de 81 anos, inclusive que continha dados da autópsia, em que foi verificada a existência de dois corpos calcificados (esse paciente morreria três dias após a admissão hospitalar). Interessante notar que o próprio Fahr mencionara que outros autores haviam descrito casos similares [1].

Em 1935 as calcificações típicas foram visualizadas por Fritzsche, através de Raios-X (então chamados de “roentgenograma”), o que foram as primeiras observações *in vivo* de tais achados [3]. Logo mais, foi-se percebendo que a calcificação de núcleos da base cerebral era um marcador patológico não muito específico, pois diversas outras doenças poderiam trazer tal achado como parte de seu quadro clínico-radiológico; hoje podemos enumerar ao menos 51 delas [1]:

1. Ativação aguda de receptores NMDA
2. Aicardi-Goutierres syndrome
3. Doença de Alzheimer
4. Abuso de esteroides anabólicos
5. Aterosclerose
6. Beta Talassemia
7. Deficiência de Carboanidrase II
8. Intoxicação por Monóxido de Carbono
9. Lupus Eritematoso Sistêmico
10. Quimioterapia
11. Choroatetose
12. Hemorragia crônica
13. Infecção por citomegalovírus
14. Doença de Coat's
15. Síndrome de Cockayne
16. Síndrome da rubéola congênita
17. Craniossinostose
18. Deficiência de dihidropteridina
19. Síndrome de Down
20. Fístula dural arteriovenosa
21. Distonia
22. Gangliosidose GM1
23. Doença de Hallervoden-Spatz
24. HIV/SIDA
25. Hipertiroidismo
26. Hipoparatiroidismo
27. Hipotiroidismo
28. Hipóxia
29. Ácido Ibotênico
30. Doença de Kosaka-Shibayama

31. Doença de Krabbe
32. Proteinose lipóide da infecção por Epstein-Barr vírus
33. Doença Mitocondrial “MELAS” (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*)
34. Doença Mitocondrial “MERRF” (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*)
35. Neurofibromatose tipo 01
36. Doença de Parkinson
37. Progeria
38. Pseudo-Hipoparatiroidismo
39. Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo
40. Radioterapia
41. Distúrbios Renais
42. Hemocromatose secundária
43. Skriblyra (espaços de Virchow-Robin anormalmente aumentados)
44. Toxoplasmose
45. Neurocisticercose
46. Esclerose tuberosa
47. Atrofia de Múltiplos Sistemas
48. Agregados neurofibrilares difusos com calcificação
49. Discinesia Paroxística
50. Leucemia Linfóide Aguda
51. Tumor de células germinativas.

Atualmente na medicina, a tendência na nomenclatura das doenças em geral é de se evitar o uso de epônimo, substituindo por designações que caracterizem a doença. No caso da doença de que tratamos, a tendência é de evitar o uso do termo “Doença de Fahr” para as formas idiopáticas, já que várias outras doenças podem levar à calcificação simétrica dos gânglios da base. Atualmente, o mais consensual é chama-la por *FIBGC* (Familial Idiopathic Basal Ganglia

Calcifications), ou ainda apenas *IBGC*, o que incluiria apenas os casos esporádicos. Em Língua Portuguesa, a sigla apropriada seria CIGB (Calcificações Idiopáticas de Gânglios da Base). Entretanto, tendo em vista simplificar a questão e utilizar a nomenclatura que mais será citada na literatura, optamos por chamar de *IBGC* [1].

Os gânglios da Base do Cérebro são caracterizados por estruturas subcorticais compostas principalmente de corpos celulares neuronais. Estes estão envolvidos com diversas funções cognitivas, tais como coordenação, memória e pensamento [4]. A *IBGC* se refere à formação de depósitos minerais, principalmente na forma de fosfato de cálcio, nos gânglios da base e ocasionalmente em outras estruturas, como cerebelo, substância branca e tálamo. Esses depósitos se associam a uma heterogênea gama de sintomas, como enxaqueca, parkinsonismo, psicose, demência e alterações de humor. O indivíduo apresenta perfil endocrinológico normal e geralmente um padrão de herança autossômico dominante. As manifestações clínicas, no entanto, têm mostrado indivíduos com extensas calcificações nos gânglios da base e sem sintomas aparentes, o que configura a heterogeneidade fenotípica da doença [1].

1.2 Epidemiologia

Devido ao crescente uso de técnicas de neuroimagem, principalmente a Tomografia Computadorizada (TC), têm-se detectado calcificações em gânglios da base (*Basal Ganglia Calcification*, ou *BGC*), mais frequentemente que no passado. Ainda que a maior parte desses casos não seja devido à *IBGC*, alguns casos o serão. Diversos estudos mostram diferentes prevalências de *BGC* em pacientes que vão à investigação por TC, de 0,3% a 20,6% [5]. Provavelmente a taxa de prevalência mais amplamente conhecida e aceita é a de 0,66%, estimada por Manyam, em 2005 [2].

Uma análise local (da cidade de Recife) de Barros e Silva grupo detectou prevalência de *BGC* em 2,42% de 1898 TCs de crânio. Interessante notar que uma mais alta prevalência de *BGC* foi notada na população com mais de 40 anos, e

principalmente naqueles com mais de 60 anos. Foi observada uma queda na prevalência na faixa etária maior que 90 anos, o que foi atribuído a efeito seletivo das calcificações [6].

Provavelmente pelas dificuldades metodológicas inerentes ao diagnóstico diferencial das calcificações, não temos conhecimento de estudos mais específicos, sobre a prevalência e incidência da IBGC e FIBGC (ou seja, que excluam as calcificações não idiopáticas).

1.3 Fisiopatologia

Os Gânglios da Base, também chamados de Núcleos da Base, são constituídos pelas seguintes estruturas cerebrais: Núcleo Caudado, Putame, Globo Pálido, Núcleo Subtalâmico e *Substantia Nigra*. Também podemos denominar como “Estriado” o conjunto do Núcleo Caudado e Putame; e como “Núcleo Lenticular” (ou ainda “Núcleo Lentiforme”) o conjunto do Putame e Globo Pálido [7].

Existe uma dificuldade metodológica no estudo de neuropatologia humana, inclusive nos casos suspeitos ou confirmados de IBGC: a maioria das amostras vem de pacientes idosos, que já trazem mais alterações teciduais degenerativas, cuja relação específica com a IBGC será mais difícil de ser estabelecida [1]. Não é viável o estudo através de biópsias, pois além de a lesão calcificada ser bastante dura, a principal região acometida (núcleos da base) é de difícil acesso cirúrgico, e o risco de complicações e sequelas seria bastante alto. Some-se à tais dificuldades a raridade dos casos diagnosticados e a dificuldade para que se obtenha acesso à peça anatômica para estudo *post-mortem*. Entretanto, há alguns estudos balizadores sobre o processo patológico.

Estudos patológicos demonstram que o cálcio é o principal elemento presente nas lesões e o responsável pelo aspecto radiológico delas. Também já foram relatados traços de diversos minerais, como alumínio, arsênico, cobalto, cobre, molibdênio, ferro, chumbo, manganês, magnésio, fósforo, prata e zinco [2]. Tais minerais foram encontrados nas paredes dos capilares, arteríolas, vênulas e

espaços perivasculares, com a presença de degeneração neuronal e gliose em suas adjacências [8].

Já foi identificada imunohistoquimicamente a presença de α -sinucleína nas lesões da IBGC, o que poderia classificar a doença dentre as “ α -sinucleinopatias” [1]. Um recente estudo em modelos murinos constatou que a expressão direcionada de Interferon- γ induziu degeneração nigroestriatal e calcificação dos gânglios da base [9].

Um estudo imunohistoquímico de calcificações cerebrais em 13 pacientes com doenças neurodegenerativas (Doença de Alzheimer, Doença de Pick, Paralisia Progressiva Supranuclear, Doença de Parkinson e Agregados Neurofibrilares Difusos com Calcificação) demonstrou a presença de depósitos de proteínas de matriz óssea não colagenosa em tais calcificações (Osteoponina, Osteocalcina, Osteonectina e Sialoproteína Óssea) [10].

Embora os achados patológicos tenham identificado os principais minerais, proteínas e populações celulares característicos das lesões, somente em 2012 pôde ser encontrada uma das vias metabólicas relacionadas à patologia, através da identificação de um gene associado à doença (na verdade a uma parte dos casos), o SLC20A2 [11]. Também recentemente (Janeiro de 2013), foi publicada outra descoberta, a identificação do gene PDGFRFB como associado a outros casos da IBGC [12]. Considerando o papel metabólico desses genes, um desequilíbrio na homeostase do Fósforo inorgânico seria a causa das calcificações. Os aspectos genéticos relacionados à IBGC serão tratados no item 1.5 deste trabalho.

As lesões em gânglios da base associam-se com uma vasta gama de sintomas neuropsiquiátricos, como transtornos afetivos (inclusive depressão), ansiedade, apatia, psicose, transtorno hedonístico, déficit cognitivo, demência, mania, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia e dependência química de drogas psicoativas [4].

1.4 Aspectos Imaginológicos

1.4.1 O Exame de Raio-X Simples

Descoberto em 1895 pelo professor alemão Wilhelm Conrad Röntgen, é hoje um exame indispensável à prática médica mesmo em baixa complexidade. É interessante notar que essa tecnologia não só foi descoberta por um professor de física teórica (Röntgen), como também foi inspirada por experimentos de outros físicos (principalmente William Crookes), a partir de uma linha de pesquisa que a priori não teria como escopo qualquer aplicação médica. Röntgen estava pesquisando sobre a luminescência do platinocianeto de bário quando atingido pela radiação proveniente de uma “ampola de Crookes” envolvida por papel opaco, embora estivesse à certa distância dessa ampola. Röntgen nomeou aquela radiação como “Raio-X”. Num de seus experimentos, ao tentar obter imagens de seu cachimbo, encontrou algo inesperado: a imagem de seus dedos, que estavam segurando o cachimbo. Inicialmente, o cientista chegou a supor um significado místico para tal fenômeno, e até duvidou de sua sanidade mental. Entretanto, a descoberta fez uma rápida trajetória de sucesso no meio científico, e já em 1896 havia estabelecimentos que vendiam tais imagens, chamadas de “röengenogramas”, a título de mera curiosidade, uma vez que a princípio não se conhecia o potencial carcinogênico de tal radiação [13]. Eram necessários vários minutos de exposição para se obter um “röntgenograma” da mão e cerca de uma hora para um de crânio [14]. Röntgen foi agraciado com o primeiro prêmio Nobel de Física, em 1901.

A utilização dos exames baseados em na radiação tipo Raios-X evoluiu bastante desde sua descoberta [15] e hoje o próprio nome da radiação é tão popularmente utilizado como nome para os exames de Raios-X simples que se faz necessário estabelecer uma delimitação no uso dessa nomenclatura – utilizarei a partir daqui as siglas RRX para a “Radiação Tipo Raios-X” e ERXS para o “Exame de Raio-X Simples”.

Diversas modalidades de exame foram desenvolvidas a partir da RRX, desde o uso de contraste radiopaco e outros recursos nos ERXS até outras

modalidades mais sofisticadas de exames (como a Tomografia Computadorizada, da qual trato no item 1.4.2).

O próprio ERXS foi melhorado em vários aspectos. Além da melhor resolução e menor tempo de aquisição da imagem, o nível de segurança do exame foi muito melhorado. Um ERXS de crânio ou tórax (obtidos através de máquinas atuais) infligem ao paciente uma dose de radiação efetiva na faixa de 0,02mSv a 1,5mSv (vide Quadro 1, na próxima página). Considerando que um ano de radiação ambiental contribui em média com 3,0mSv é fácil deduzir que o potencial carcinogênico do ERXS é mínimo, a não ser que repetido com frequência, em populações mais sensíveis (p.ex. crianças) e/ou em órgãos mais sensíveis (p.ex. testículos, ovários, órgãos linfoides) [16].

Os primeiros diagnósticos de pacientes com IBGC *in vivo* puderam ser feitos através do ERXS e, ainda em nossos tempos, é possível que um paciente seja submetido a tal exame e venha a apresentar achado compatível com a IBGC. Entretanto, para finalidade de diagnóstico de IBGC, o ERXS de crânio é atualmente considerado um exame insuficiente (senão obsoleto) diante de outros estudos imagiológicos disponíveis (os quais detalho nos capítulos seguintes).

1.4.1.1 Aspectos Físicos da Radiação Tipo Raio-X

Considerando que é necessário primeiro compreender os princípios físicos do ERXS para então compreender os princípios do funcionamento da Tomografia Computadorizada e seus derivados, disponho aqui uma descrição geral sobre a produção e processamento da RRX nas máquinas de ERXS.

A RRX produzida nos atuais equipamentos de uso clínico resultam da conversão de energia cinética – retida por elétrons acelerados sob uma diferença de potencial – em radiação eletromagnética, como resultado das interações físicas entre partículas. O sistema básico de produção de RRX é composto por um tubo de Raios-X (ou ampola), onde a radiação é gerada, e um gerador de Raios-X, que (apesar do nome) não emite a radiação, mas fornece ao tubo a energia elétrica nos

parâmetros desejados. Dentro do tubo, o ânodo e cátodo ficam a pequena distância entre si (1-2cm), sob vácuo. Conectados ao cátodo e ao ânodo do tubo estão respectivamente os cabos negativo e positivo do gerador [14].

Quadro 1 - Dose Efetiva de Exames Médicos Radiológicos

Exame	Dose efetiva média (mSv)
ERXS de tórax (póstero-anterior)	0,02
ERXS de tórax (póstero-anterior + lateral)	0,1
ERXS de Crânio	0,1
ERXS Lombar	1,5
Tomografia Computadorizada de Crânio	2,0
Tomografia Computadorizada de Tórax	8,0
Tomografia Computadorizada de Tórax (protocolo para TEP)	15
Tomografia Computadorizada angio-coronária	16
Tomografia Computadorizada de abdômen (para “Colonoscopia virtual”)	10
PET de Cérebro (Positron Emission Tomography)	140

ADAPTADO DE: LEE, C.I.; ELMORE, J.G. Radiation-Related risks of imagens studies. UpToDate 2013.

Disponível em <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 21/02/2013. ^{1,2,3,4} (notas de rodapé)

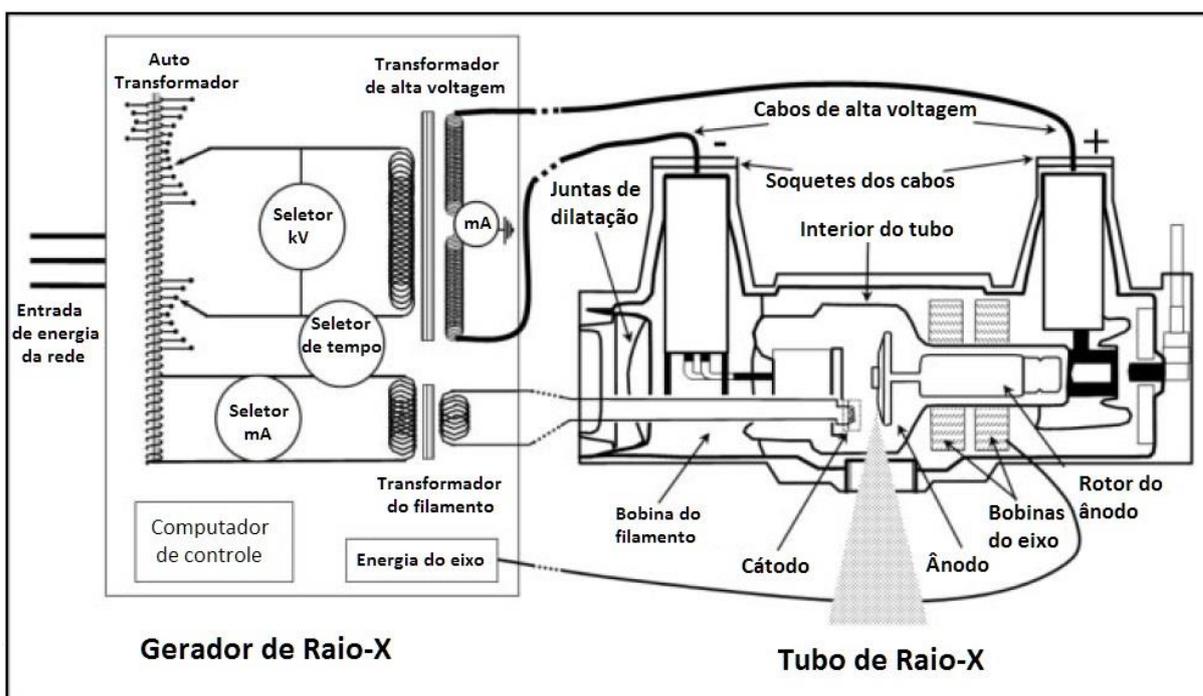
¹ METTLER, F.A. et al. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. Radiology. 2008. apud LEE, C.I.; ELMORE, J.G. Radiation-Related risks of imagens studies. UpToDate 2013. Disponível em <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 21/02/2013.

² SMITH-BINDMAN et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of câncer. Arch. Intern. Med. 2009. apud op. cit.

³ SHRIMPTON, P.C. et al. National survey of doses from CT in the UK: 2003. Br. J. Radiol. 2006. apud op. cit.

A sequência dos eventos (vide Figura 1 para referência visual) é a seguinte [17]. Ao ser ligada a corrente elétrica que vai para a bobina do filamento, este esquenta e são liberados elétrons pelo processo de radiação termiônica. Quanto maior a corrente elétrica do filamento, maior a quantidade de elétrons liberados. Num primeiro momento, essa nuvem eletrônica fica distribuída em equilíbrio ao longo do filamento. Em seguida, aplica-se uma alta voltagem ao ânodo e cátodo, geralmente entre 50 e 150kV, fornecida pelo gerador de RRX. Então, a nuvem eletrônica do filamento é acelerada rumo ao ânodo (eletricamente positivo), numa taxa dependente da temperatura do filamento durante a exposição. A corrente do tubo, que é o número de elétrons que vão ao ânodo, é expressa em mA. Correntes típicas nos equipamentos de ERXS vão de 200 a 1000mA. O tempo de exposição no ERXS é tipicamente igual ou menor que 100ms. A produção da RRX ocorre quando o feixe de elétrons acelerados atinge o ânodo e interage com seus átomos (geralmente os ânodos são de Tungstênio). Essa interação transforma energia cinética em eletromagnética, produzindo “radiação de freamento”, processo também conhecido pelo nome (em Alemão) *bremsstrahlung*.

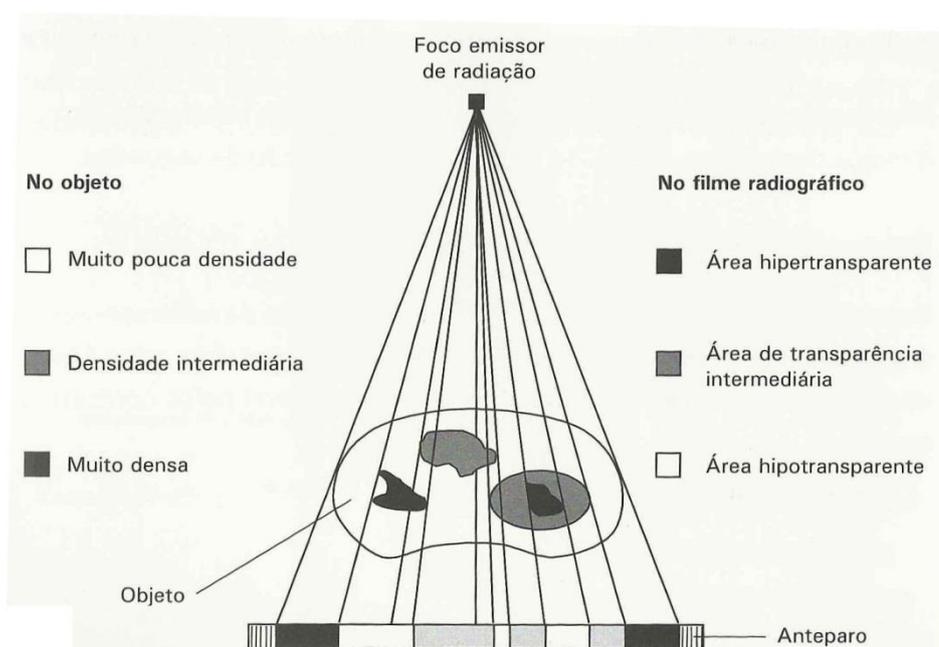
Figura 1 - Elementos Básicos para Geração de Raios-X nos equipamentos de uso clínico



Modificado a partir de: SEIBERT, J.A. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 1: Basic Principles of X-Ray Production. J. Nucl. Med. Technol. 2004.

Na Figura 1 há alguns elementos (que não são fundamentais na geração da RRX) que não foram citados na sequência de eventos acima, pois que são próprios de um aparelho com a tecnologia de ânodo rotatório. Essa tecnologia permite que o ânodo, ao girar, exponha em menos tempo uma maior área de superfície para o feixe de elétrons, podendo assim dissipar mais calor e tolerar maior corrente de elétrons. No tocante à produção da RRX, os principais parâmetros ajustáveis são: voltagem do tubo, em quilovolts (kV), amperagem do tubo, em miliampères (mA), e duração da exposição, em milissegundos (mS).

Figura 2 – Diferentes coeficientes de atenuação no corpo humano



FONTE: SANTOS, E.S. Manual de técnicas em tomografia computadorizada. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2009

A utilidade primordial da RRX nos exames médicos se dá pela exploração de duas propriedades: (1) revelar substâncias internas *in vivo* que para o olho humano estariam ocultadas por seus invólucros orgânicos; e (2) diferenciar tais substâncias entre si. A primeira propriedade é possível porque enquanto o espectro de radiação eletromagnética da luz visível não passa através da pele, o espectro da RRX o faz.

Entretanto, pouco adiantaria se utilizássemos para essa finalidade uma radiação que ultrapassasse quase que indiscriminadamente os diferentes tecidos. A segunda propriedade citada é possível porque a RRX encontra, ao passar pelos diferentes tecidos orgânicos, materiais com diferentes “coeficientes de atenuação”, ou seja, que apresentam diferentes graus de transparência à tal radiação.

Uma vez gerada a RRX na configuração desejada, resta direcioná-la ao detector e interpor o paciente entre tais elementos. Os detectores podem ser analógicos (filmes) ou digitais (transdutores), e sua função básica é registrar a exposição que sofreu pela RRX [18]. A descrição dos componentes, tipos de filmes e demais mecanismos de transdução, embora seja de grande relevância no estudo dos métodos de ERXS, fogem ao escopo deste trabalho.

1.4.2 Tomografia Computadorizada

O surgimento da Tomografia Computadorizada (TC) se deu diante da integração de conhecimentos matemáticos e tecnologias computacionais ao já consagrado Exame de Raio-X Simples. Barret e Hawkins publicaram no artigo “Nota histórica sobre a tomografia computadorizada” (tradução livre do inglês), no conceituado periódico *Radiology*, em 1983, em que descrevem o que podemos ter como as primeiras tentativas de obter dados tridimensionais a partir do ERXS; eles encontraram três artigos publicados em periódicos russos entre 1957 e 1958, por Tetel'baum e cols. O grupo russo estimou que poderiam reconstruir uma imagem de 100x100 unidades básicas em cinco minutos, e diziam que o sistema estava em construção no Instituto Politécnico de Kiev, porém Barret e Hawkins não encontraram evidências de que tivessem de fato tentado construí-lo. O coautor do artigo de Barret, William G. Hawkins, programou o algoritmo de reconstrução do grupo russo, mas conseguiu apenas uma imagem de 32x32, devido à ineficiência computacional, porém sem artefatos evidentes ou outras dificuldades [19]. Em 1961, o neurologista William Oldendorf, deu início à primeira tentativa prática no sentido da TC, mesmo sem o apoio de profissionais que dominassem a matemática. Seu sistema chegou a

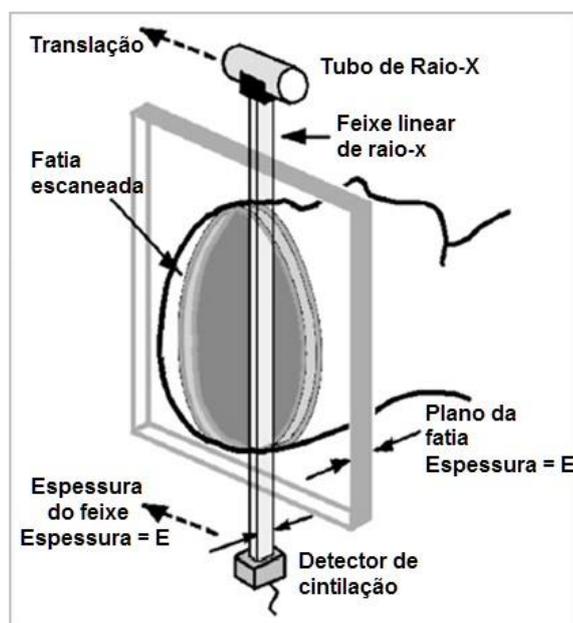
ser patenteado, mas foi considerado impraticável, pois os resultados necessitavam de muita análise [14]. Uma contribuição significativa foi dada pelo físico e matemático Allan Cormack, que estudava a distribuição dos diferentes coeficientes de atenuação no corpo humano, tendo em vista direcionar melhor o tratamento radioterápico para tumores. Em 1963 e 1964, Cormack publicou dois trabalhos em que utilizava a transformada de Radon (publicadas em 1917) como ferramenta matemática, hoje considerada a pedra angular da TC.

O primeiro tomógrafo computadorizado foi criado, principalmente, pelo engenheiro inglês Godfrey N. Hounsfield. Ele tinha alta reputação na empresa em que trabalhava, a E.M.I., (onde já havia desenvolvido o primeiro computador totalmente transistorizado da Inglaterra) e contou com a empresa em suas pesquisas sobre a tomografia. Dentre os colegas de Hounsfield, que participaram da invenção, merece destaque o médico neurorradiologista sul-africano James Abraham Edward Ambrose, que teve participação decisiva na fase experimental dos protótipos. Em 1971 e 1972, Hounsfield apresentou seu invento à comunidade médica, que foi muito bem apreciado. Seu primeiro protótipo utilizava uma fonte de amerício-241 emissora de raios gama, teve um tempo de aquisição de 09 dias e o computador precisou de 150 minutos para processar a imagem. O primeiro equipamento comercializado já contava com fonte RRX, tempo de aquisição de 6 minutos por corte, e apenas 02 minutos para que o computador processasse a imagem. Hounsfield foi homenageado com o nome da unidade de medida do grau de atenuação de uma determinada região tridimensional na TC, que é abreviada como "HU". Cormack e Hounsfield foram agraciados com o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1971. O primeiro tomógrafo do Brasil foi instalado em São Paulo, em 1977. [14] [13]

Os tomógrafos hoje utilizados são muito superiores aos primeiros modelos. A "primeira geração", criada pela EMI em 1971 contava com uma fonte emissora de RRX e um detector 180 graus dela, que giravam simultaneamente num mesmo plano geométrico, cujo eixo ortogonal coincide com o eixo do corpo do paciente (Entretanto, naquele momento o aparelho só poderia realizar exames na região da

cabeça; na verdade ele foi projetado especificamente para isso.). Uma de suas limitações era que o aparelho, requeria que a cabeça do paciente ficasse dentro de uma caixa de água, protegida por uma membrada de borracha.

Figura 3 – Representação do funcionamento de um tomógrafo de “primeira geração”



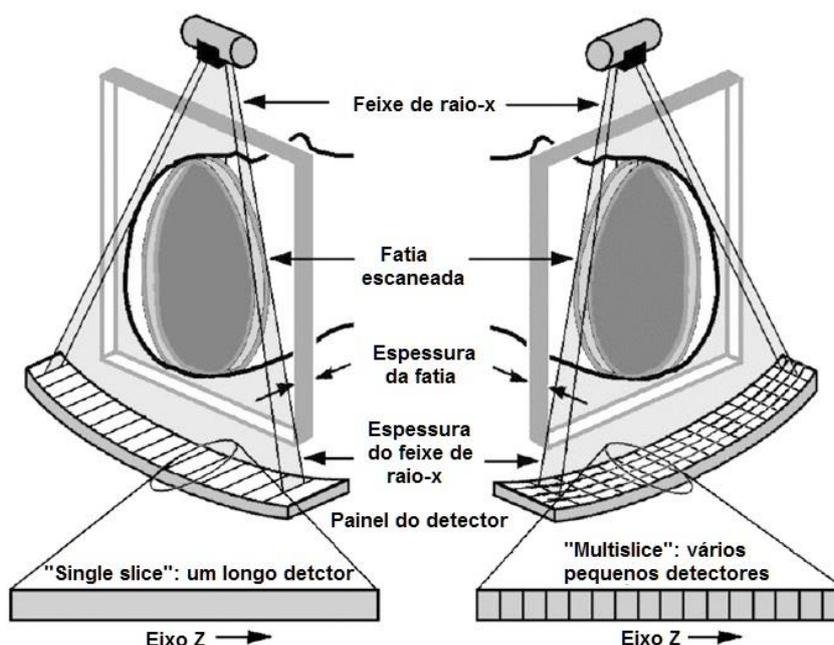
Modificado a partir de: GOLDMAN, L.W. Principles of CT and CT Technology. J. Nuc. Med. Technology

A “segunda geração” já não requeria o ambiente de água e foi desenvolvido e instalado por Ledley e cols. em 1974, na Georgetown University. Ela contava com três detectores (posteriormente foram lançados modelos com mais detectores), e a fonte de RRX emitia três feixes de raios, um para cada detector, o que permitia um exame mais preciso e em menos tempo. A “terceira geração” tinha um a fonte que emitia um só feixe de RRX porém com amplitude angular suficiente para abranger todo o corpo estudado; os primeiros modelos foram instalados em 1975. A “quarta geração” foi desenvolvida quase que em paralelo com a terceira, e foi primeiramente utilizada em já 1976. Ela não era totalmente superior à terceira geração, devido à pior qualidade da imagem, mas requeria menor tempo do exame. A inovação da quarta geração era que apenas a fonte emissora fazia movimento rotatório, enquanto

diversos detectores eram fixos ao longo do “anel detector”. Até então, a cada giro que percorria durante o exame, a fonte emissora tinha que parar e girar no sentido oposto, para não “enrolar os fios” (e enquanto isso a mesa com o paciente percorria uma determinada distância rumo à próxima fatia) o que tomava bastante tempo. Em 1987 foram introduzidos os tomógrafos helicoidais, que além de permitir o movimento contínuo da fonte, não precisava que a mesa (com o paciente) parasse para que a máquina trabalhasse em cada “fatia” da imagem.

O próximo grande passo seria dado em 1992, com o advento da TC *multislice* (do inglês: “multifatias”). Essa tecnologia permitia maior resolução de imagem em menos tempo de aquisição, pois foram adicionados detectores não somente ao longo do plano do “anel detector”, mas também em planos imediatamente paralelos (Vide Figura 2); dessa maneira, a radiação emitida poderia ser mais bem aproveitada [20]. Atualmente, a maioria dos tomógrafos em uso é dotado da tecnologia *multislice*. É possível realizar TC mediante injeção de contraste endovenoso, o que permitiria maior detalhamento da estrutura vascular e de tumores; entretanto, tal método não oferece vantagem adicional para o diagnóstico de IBGC.

Figura 4 – Diagrama comparativo: à esquerda, tomografia “single slice” e à direita, tomografia “multislice”



Modificado a partir de: GOLDMAN. Principles of CT: Multislice CT. J. Nucl. Med. Technol. 2008.

O exame de Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) sem contraste é o mais sensível para o diagnóstico da IBGC e de calcificações cerebrais em geral [2] [1]. Na TCC a calcificação característica da IBGC é fácil de ser identificada; a lesão é hipotransparente (tanto quanto o osso craniano, em algumas partes) e apresenta parênquima cerebral normal em suas adjacências, sem sinais de fechos compressivos. As áreas mais frequentemente afetadas são o núcleo lenticular, putamen, tálamo, núcleos caudado e denteado. Hemisférios cerebelares, ponte, centrum semiovale e substância branca subcortical também podem estar envolvidos [2] [1]. Além de ser o exame mais amplamente utilizado na literatura específica sobre IBGC, é também o mais indicado para investigações diagnósticas e epidemiológicas [21] [5] [22] [23]. Outros aspectos referentes ao diagnóstico diferencial serão abordados no item 1.6.1 deste trabalho.

Apesar de muito precisa, a TC não é isenta de falhas, assim como todos os exames complementares em medicina. Há um relato de caso publicado em que foi erradamente diagnosticado um acidente vascular hemorrágico em vez de IBGC, numa paciente de 46 anos [24].

1.4.3 Ressonância Magnética

O exame de Ressonância Magnética (RM) baseia-se no fenômeno físico da Ressonância Nuclear Magnética. Foge ao escopo deste trabalho uma descrição mais detalhada desse fenômeno físico. Em linhas gerais, ocorre que certos núcleos atômicos (como o do hidrogênio), ao sofrerem influência de um campo magnético macroscópico, alinham-se a ele. Quando nesse estado, ao serem expostos a um pulso de certas radiofrequências, esses núcleos saem do alinhamento, e, ao fim do pulso de radiofrequência recebido, voltam a alinhar seu campo magnético ao campo magnético macroscópico e, ao voltarem para essa posição alinhada, “ressoam” um pulso de energia eletromagnética, característica daquele núcleo. A depender das características do campo magnético e pulso de radiofrequência, gerados pela máquina, podem ser obtidos diferentes “tipos”, ou “sequências” de RM, que mostram

os tecidos diferentemente e são frequentemente úteis quando podem ser analisados simultaneamente. As duas seqüências mais comuns de RM, que normalmente constam na maioria dos exames, são denominadas T1 e T2. Na grande maioria das RM na clínica médica, o sinal medido é o dos átomos de hidrogênio. Esse pulso eletromagnético ressoado pelos núcleos é então captado por transdutores e processado computacionalmente para gerar a imagem clinicamente útil. [25] O aspecto da imagem comum de RM é lembra o da TC, pois geralmente são dispostas em “fatias” coronais em escala de cinza (embora a própria aquisição possa ser feita também nos planos sagitais e axiais). Na RM entretanto (mesmo sem contraste), é possível uma boa distinção entre a substância branca e cinzenta, bem como é possível supor atividade inflamatória ou edema tecidual. É possível realizar RM com contraste endovenoso (geralmente contendo gadolínio), o que permitiria visualizar melhor alguns tipos de lesão, principalmente tumores; entretanto, esse recurso não oferece vantagem adicional no diagnóstico de IBGC.

Nos casos em que a RM é usada em pacientes com IBGC, geralmente as áreas cerebrais calcificadas mostram um sinal de baixa intensidade em T2 e baixa ou alta intensidade em T1. Em alguns casos, pode haver sinal hiperintenso em T1 e T2. Há um relato de um paciente portador de IBGC com achado de sinal hiperintenso na seqüência T2 no centrum semiovale, que não correspondia a nenhuma calcificação; talvez como resultado de processo inflamatório que seria calcificado posteriormente [26] As heterogêneas intensidades dos sinais nas RMs em casos de IBGC, sugerem ter relação com o estágio da doença [27]. Num trabalho publicado por Kozic et al em 1999, foram mostrados os casos de três pacientes com calcificações cerebrais facilmente vistas à TC, mas cuja RM não corroborava esse diagnóstico [28].

Há uma seqüência de RM que, em relação às demais seqüências normalmente usadas, pode detectar uma calcificação cerebral com mais sensibilidade, que é a chamada SWI (do inglês, *Susceptibility-Weighted Imaging*, e também denominada BOLD, *Blood-Oxygen-Level-Dependent*, certas situações) [29]. A RM na seqüência SWI tem sensibilidade comparável à da TC para detecção de

calcificações, podendo também detectar outros tipos de lesão (como micro-hemorragias) [30]. Num estudo de caso, a SWI chegou a ser considerada mais sensível que a TC na detecção de calcificações pequenas, mas por outro lado não definia com exatidão as formas das calcificações maiores [31]. Inclusive, a SWI permite uma boa visualização das estruturas dopaminérgicas, principalmente *substantia nigra* [32]. Entretanto, não temos notícia de algum caso de IBGC que tenha sido analisado com a RM SWI.

1.4.4 Neuroimagem Funcional

Estudos através da tecnologia PET (*Positron Emission Tomography*) utilizando como radionuclídeo marcador a molécula FDG (^{18}F -fluorodeoxiglicose) podem demonstrar o nível de a atividade metabólica celular dos tecidos examinados [33]. Em pacientes com IBGC, os estudos de PET demonstram baixa captação de sinal nos gânglios da base, porém curiosamente também se tem encontrado essa deficiência em regiões não calcificadas, como córtex frontal, temporoparietal e cerebelar. [34] [35] [36] [37]

Um estudo japonês analisou o cérebro de um paciente diagnosticado com IBGC através do PET, porém além do marcador FGD, também utilizou o CFT (^{11}C -carbometoxifluorofeniltropano) e o RAC (^{11}C -racloprida). O CFT é um ligante do transportador DA pré-sináptico, e o RAC um ligante do receptor DA D_2 pós-sináptico. O estudo evidenciou baixa captação de sinal em região de gânglios da bas, tanto para o CFT quanto para o RAC. Já a FDG também evidenciou baixo sinal em córtex pré-frontal, tempotal e parietal direitos [38].

A tecnologia SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) permite também mapear tridimensionalmente a presença de moléculas marcadoras. Alguns estudos foram realizados, utilizando como marcadores o Tc99m-HMPAO (marcador de fluxo sanguíneo cerebral regional), Tc99m-ECD (também marcador de fluxo sanguíneo cerebral), e ^{123}I -FP-CIT (marcador de atividade dopaminérgica, usado para o exame conhecido como DaTSCAN). Estudos de SPECT em pacientes

com IBGC revelam, de modo geral, áreas de baixa atividade ou perfusão não apenas em gânglios da base, mas também regiões corticais, geralmente frontoparietais, podendo ser unilateral [39] [40] [41].

Deve-se observar que tanto na PET quanto na SPECT a precisão da localização do sinal captado é inferior, se compararmos à precisão de uma imagem de CT ou RM comum. Além disso, a casuística de pacientes com IBGC submetidos a tais exames é pequena; existem variações técnicas dentre os exames e também variações clínicas dentre os casos, que são bastante heterogêneos. Devido a tais entraves, embora haja promissoras hipóteses, ainda não há um modelo bem sedimentado das alterações cerebrais funcionais relacionadas à IBGC.

1.4.5 Ultrassonografia Transcraniana

A ultrassonografia (USG) utiliza a análise do eco de ondas sonoras para gerar imagens do interior dos tecidos estudados. A depender da intensidade do eco refletido por determinada região, ela pode ser denominada hiperecogênica ou hipoecogênica. Até o final da década de 1980, a visualização do parênquima cerebral através da USG parecia impraticável. Na década de 1990 estava se começando a utilizar a Ultrassonografia Transcraniana (UTC) para diagnóstico de doenças cerebrais vasculares, e já se observava também as principais estruturas cerebrais. Em 1995 foi publicado por Becker e cols. na revista *Neurology* a primeira alteração em UTC associada a um transtorno do movimento [42]; no caso, a hiperecogenicidade da Substância Nigra na Doença de Parkinson. Inicialmente recebido com ceticismo, tal exame vem se tornando mais usado na neurologia, embora ainda seja uma abordagem diagnóstica incomum [1]. A USG em geral tem como vantagem relativamente o baixo custo e a inocuidade (não usa contrastes nem radiação). Como desvantagem, existe a dependência do treinamento e experiência do médico que está realizando o exame. Desvantagem específica da UTC é também a dependência da “janela temporal”; estima-se que cerca de 05 a 20% dos pacientes

têm uma anatomia óssea craniana (na região temporal) que dificulta ou impede a realização do exame [43].

Atualmente há considerável literatura sobre o potencial diagnóstico da UTC. Dentre as doenças que podem ser estudadas através da UTC estão: Doença de Parkinson idiopática, Tremor Essencial, Paralisia Supranuclear Prograssiva, Degeneração Corticobasal e Demência com Corpos de Lewis, Síndromes Parkinsonianas vasculares, Hidrocefalia, Depressão, Distonia, Síndrome das Pernas Inquietas, Doença de Wilson, Doença de Huntington, Depressão, Ataxia Espinocerebelar e IBGC [44].

Aparentemente, a UTC pode avaliar funcionalmente o sistema dopaminérgico cerebral, embora os mecanismos envolvidos não sejam conhecidos. Estudos demonstraram o uso de UTC para diferenciar entre Doença de Parkinson e Tremor Essencial, e também entre Doença de Parkinson e SWEDD (Do Inglês, *Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit*. São casos de Doença Parkinson onde o SPECT com ^{123}I -FP-CIT, chamado DaTSCAN, é normal.) [43] [45].

No tocante ao diagnóstico de IBGC, pode ser observada hiperecogenicidade em Núcleo Caudado, Tálamo, Putâmen e Globo Pálido, correspondentes às calcificações também visíveis na TC. Em dois relatos de caso foi encontrado hiperecogenicidade em Substância Nigra, achado característico na Doença de Parkinson; ambos pacientes apresentavam sintomas de Síndrome Parkinsoniana, coerente com o quadro clínico da IBGC [46] [47].

1.5 Associações Genéticas

1.5.1 Loci identificados

A maioria dos casos de IBGC apresenta um padrão de herança autossômico dominante. O primeiro locus associado à IBGC foi localizado no braço longo do cromossomo 14 (IBGC1) e o haplótipo mínimo comum em todos os afetados se estendia por 13.3 cM em uma região cromossômica localizada entre os marcadores D14S70 e D14S66 [48].

A continuidade das pesquisas apontou mais outros loci candidatos à IBGC nos cromossomos 2, 7, 8, 9, demonstrando a heterogeneidade genética dessa patologia [49] [50] [51].

No entanto, só mais recentemente, Wang et al. (2012) identificaram mutações em pacientes com IBGC, em famílias da China, Espanha e Brasil, localizadas no gene SLC20A2 que codifica o transportador de fosfato 2 o PiT2 [11].

Esta análise foi corroborada pelos recentes trabalhos publicados por Hsu et al (2013) e Lemos et al (2013) [52] [53]. Aparentemente, as mutações no SLC20A2 são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de IBGC.

O gene SLC20A2 e seu homólogo SLC20A1 (PiT1) fazem parte da família tipo III de transportadores de fosfato dependente de sódio, esses dois genes são constitutivamente expressos em vários tecidos, inclusive no cérebro. Estudos funcionais do padrão de expressão dos genes SLC20A2 e SLC20A1 no rim demonstram uma intrínseca relação desses genes com a concentração de fosfato inorgânico (Pi) sendo, PiT1 e PiT2 responsáveis pelo controle da receptação do Pi sob diferentes condições de pH e concentração de Pi [54].

Mais recentemente, mutações no gene PDGFRB (do inglês: Platelet-Derived Growth Factor Receptor, Beta Polypeptide, ou Receptor de Fator de Crescimento Plaqueta-Derivado, polipeptídeo Beta) foram identificadas em 2 famílias da França, sugerindo que parte dos casos estejam relacionadas a este gene [12].

1.5.2 Penetrância Clínica

A penetrância clínica das calcificações é relativa, tendo sido descritos casos de pacientes assintomáticos mesmo sendo portadores de calcificações em núcleos da base. No entanto, os estudos que quantificaram o volume total das calcificações das imagens de TCs sugerem um volume significativamente maior dessas lesões nos pacientes sintomáticos quando comparados a indivíduos assintomáticos [2] [1].

1.6 Aspectos Clínicos

1.6.1 Critérios diagnósticos

O diagnóstico de IBGC é frequentemente baseado em uma história clínica detalhada e triagem inicial com exames de sangue e de neuroimagem, sendo a TC a mais sensível [2].

Os aspectos mais importantes para o diagnóstico são:

- Calcificação bilateral dos gânglios da base;
- Comprometimento neuropsiquiátrico progressivo;
- Exames bioquímicos normais (principalmente fósforo, creatinina, calcitonina, cálcio e paratormônio);
- Ausência de uma causa infecciosa, tóxica, traumática;
- História familiar positiva.

Entre os testes mais úteis para pesquisar as causas não-idiopática estão as dosagens sanguíneas de paratormônio, fósforo, creatinina, calcitonina, cálcio, TSH (hormônio estimulador da tireóide), T4 (tiroxina) total e livre. Também podem ser úteis os níveis de chumbo, Fator Reumatóide, autoanticorpos, ceruloplasmina e sorologias virais, a depender das hipóteses diagnósticas levantadas [21].

Outros exames como biópsia muscular, e cariótipo são exigidos para diagnósticos menos comuns, como a síndrome hereditária MELAS (Caracterizada por Encefalopatia Mitocondrial, Acidose Lática e episódios com padrão de Acidente Vascular Cerebral.) [55].

Menos freqüentemente, os indivíduos sintomáticos em famílias com FIBGC não mostram calcificação. Assim, em alguns casos, o diagnóstico pode ser estabelecido, na ausência das calcificações, mas desde que haja comprometimento neuropsiquiátrico progressivo [1].

Estudos no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com IBGC sugerem que nas formas autossômicas dominantes existe um aumento de

homocarnosina; Trata-se de um dipeptídeo formado por GABA (Ácido Gama-Amino-Butírico) e histidina, tido como antioxidante exógeno [1].

1.6.2 Evolução Clínica Observada

A manifestação clínica da IBGC é heterogênea, sendo caracterizada por parkinsonismo, distonia e sintomas neuropsiquiátricos (como psicoses, demências e transtornos de humor). Sintomas inespecíficos, como tontura, vertigem e cefaleia também estão relacionados a este transtorno que apresenta amplo espectro de manifestações clínicas entre diferentes famílias e até mesmo dentro de uma mesma genealogia. A idade de início é tipicamente entre 30 e 60 anos, mas já foram descritas crianças com IBGC. [55]. Também há relatos de sintomas transitórios [56].

Considerando as semelhanças e sobreposições clínicas, há uma grande expectativa de que o melhor entendimento das bases biológicas desta patologia possa contribuir na compreensão de outras patologias afins, como a esquizofrenia, o parkinsonismo, as demências e os transtornos do humor.

As lesões em gânglios da base associam-se com uma vasta gama de sintomas neuropsiquiátricos, como transtornos afetivos (inclusive depressão), ansiedade, apatia, psicose, transtorno hedonístico, déficit cognitivo, demência, mania, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia e dependência química de drogas psicoativas [4]. Não raro, podem ser observados casos apenas com sintomas psíquicos [57] [58].

O diagnóstico é desafiador principalmente devido à heterogeneidade clínica, e à penetrância incompleta [59] [55].

1.6.3 Ferramentas Terapêuticas

Os dados referentes à farmacoterapia da IBGC estão descritos na literatura sem boa sistematização. Os tratamentos são usualmente sintomáticos e levando em consideração as queixas principais dos pacientes. Assim, as medicações já

prescritas incluem antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores de humor, ansiolíticos, antiparkinsonianos, dentre outros. Os resultados do tratamento parecem ser variáveis, com melhores e piores prognósticos, como nós poderíamos encontrar em quaisquer condições neuropsiquiátricas. Alguns relatos mencionam casos em que os sintomas foram transitórios após o tratamento, enquanto outros mencionam uma deterioração progressiva, a despeito do tratamento continuado [1].

Há um atual interesse em desenvolver medicamentos específicos para este condição baseado em inibidores de canais de cálcio e bifosfonados. Considerando a atuação metabólica de tais classes de drogas, elas poderiam tratar uma etapa da gênese da doença, que é a formação da calcificação. No entanto, os ensaios realizados com estas abordagens são limitados a um número restrito de pacientes e no geral inconclusivos; temos conhecimento de 23 publicações que mencionam abordagens terapêuticas medicamentosas, todas com pequeno número de pacientes e resultados bastante heterogêneos [1].

Chamam a atenção alguns relatos publicados pelo Dr. Jeffrey Loeb, que utilizou tratamento com um bifosfonado, o etidronato dissódico. No primeiro relato o paciente apresentava um quadro de parkinsonismo, ataxia, espasticidade e distonia. Após o tratamento foi observada melhora no discurso e marcha, sem melhora de espasticidade, distonia, ataxia ou calcificações. Mais recentemente foram relatados 2 casos: Um garoto de 8 anos de idade, com cefaleia e convulsões, tratado com etidronato dissódico e com posterior amenização dos sintomas mas com manutenção das calcificações. Uma outra paciente de 45 anos foi tratada com a mesma medicação, para controle de sintomas psicóticos e convulsões. A melhora dos sintomas ocorreu mais uma vez, a despeito da manutenção do aspecto das calcificações vistas na tomografia computadorizada [1] [60] [61].

A abordagem cirúrgica não é considerada como opção, uma vez que as possíveis vias de acesso cirúrgico são demasiado complexas e arriscadas, assim como a própria localização das lesões. Além disso, a calcificação parece não ser a única causa da doença, pois também há atividade inflamatória e outras alterações teciduais em outras regiões cerebrais [2].

Devemos lembrar que o paciente deve ser abordado dentro de uma perspectiva multidisciplinar de cuidados de saúde. Outras medidas além da terapia medicamentosa, como acompanhamento com médico Clínico Geral (ou Geriatra) de rotina, acompanhamento psiquiátrico, psicoterapêutico, fisioterapêutico, fonoaudiológico e nutricional devem sempre ser considerados. O aconselhamento genético é um elemento importante; o paciente tem todo o direito de saber dos riscos relacionados à hereditariedade, mas por outro lado é um conceito difícil a ser explicado para um leigo, e provavelmente serão necessárias algumas consultas e algum tempo para que o paciente assimile tal informação.

1.7 Aspectos computacionais

1.7.1 O arquivo tipo DICOM

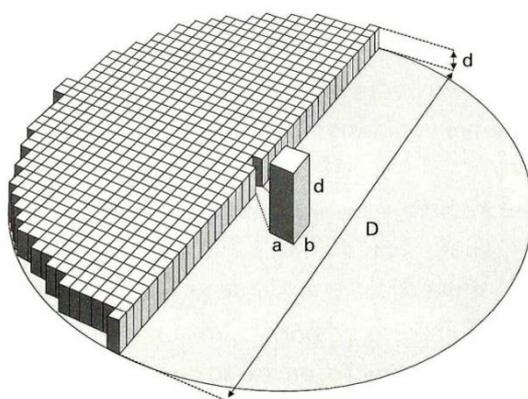
Embora análises com a que apresentamos neste trabalho possam ser feitas (com menor qualidade) através de arquivos comuns de imagem como os que usamos no dia-a-dia (de cujos nomes geralmente terminam com “.bmp”, “.jpg” ou “.gif”), em radiologia se usa um tipo de arquivo chamado de DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), de cujo nome do arquivo termina “.dcm”. A padronização DICOM foi publicada inicialmente em 1993 pela NEMA (National Electrical Manufacturers Association), que ainda hoje lidera o desenvolvimento de tal padronização. O tipo de arquivo “.dcm” foi especialmente desenvolvido para imagiologia médica e guarda, além das imagens obtidas outras informações como dados volumétricos, parâmetros técnicos que a máquina usou para obter as imagens e dados pessoais do paciente. A documentação técnica sobre o padrão DICOM é disponibilizada pela NEMA no endereço <<http://medical.nema.org/>>.

A imagem tomográfica é tratada, pelo arquivo DICOM, como uma matriz tridimensional. A unidade básica dessa matriz é chamado de *voxel*. O *voxel* é análogo ao *pixel*; sendo o *voxel* a unidade básica da imagem tridimensional e o *pixel*

a unidade básica da imagem bidimensional. Na Figura 3 e Figura 4 apresento modelos representativos do *voxel* e *pixel*.

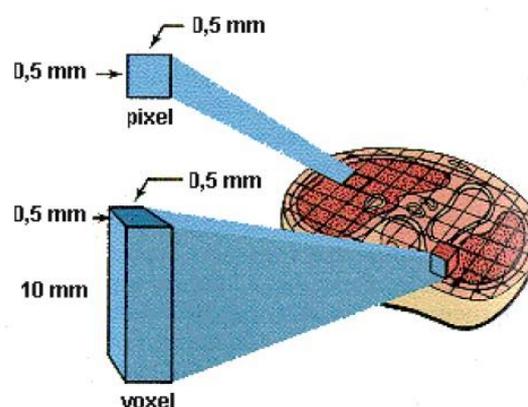
Para cada *voxel* será atribuído um valor, em Unidades Hounsfield (HU), uma função do coeficiente de atenuação linear do elemento em questão em relação à água. Padronizou-se a água destilada como zero HU, e o ar como -1000 HU. Vide Quadro 2, com exemplos típicos de valores em HU de alguns materiais e tecidos orgânicos.

Figura 5 – *Voxels* num corte tomográfico



FONTE: SANTOS, E.S. Manual de técnicas em tomografia computadorizada. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2009

Figura 6 – *Voxels* num corte tomográfico



FONTE: SOARES, F.A.; LOPES, H.B. Tomografia Computadorizada. 2000.

Um dos aspectos mais importantes na imagem tomográfica é a escala de cinza. Considera-se que o olho humano distingue bem entre 20 a 30 tons de cinza. Caso fôssemos representar uma tomografia, utilizando os poucos tons de cinza que conseguimos diferenciar, para representar toda a escala HU, teríamos dois problemas. O primeiro seria que a imagem teria baixíssimo contraste, com uma infinidade de tons de cinza muito similares e de difícil distinção; muitos tons de cinza iguais (ao menos ao olho humano) seriam utilizados para representar toda a faixa de 4095HU, de modo que seria necessário “repetir” um mesmo tom de cinza para diversas faixas de HU. O segundo é que a faixa de -100 a +300 HU concentra a maior parte da informação clinicamente útil, que estariam “diluídos” se representados junto ao restante da escala.

Quadro 2 - Valores, em HU, de diferentes materiais

Tecido	Valor em HU	Aspecto
Ar	-1.000	Preto
Pulmão	-900 a -400	Cinza-escuro a preto
Gordura	-110 a -65	Cinza-escuro a preto
Água	0	Escala de cinza
Rim	30	Escala de cinza
Sangue normal	35 a 55	Escala de cinza
Sangue coagulado	80	Escala de cinza
Substância cinzenta	30 a 40	Escala de cinza
Substância branca	35 a 45	Escala de cinza
Músculo	40 a 60	Escala de cinza
Fígado	50 a 85	Escala de cinza
Osso medular	130 a 250	Escala de cinza
Osso cortical	300 a 1.000	Branco

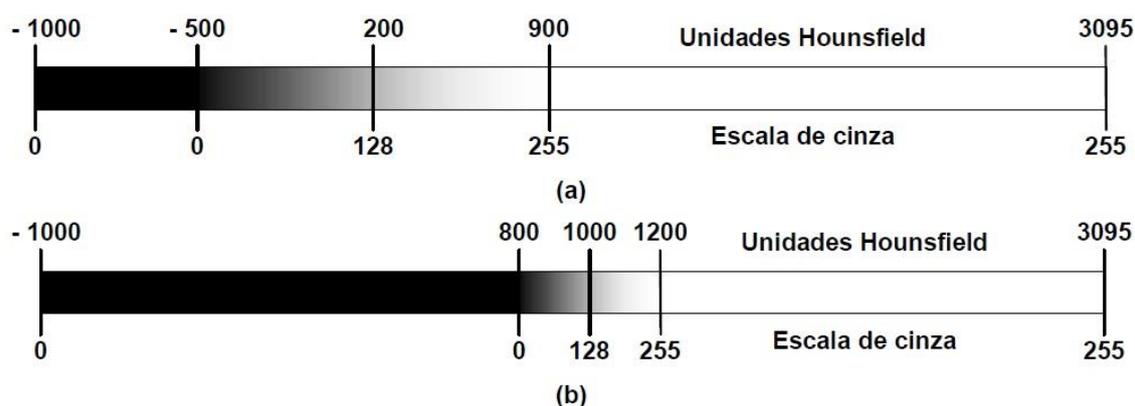
FONTE: SANTOS, E.S. Manual de técnicas em tomografia computadorizada. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2009

A ferramenta utilizada para solucionar essa questão é chamada de “janela”. A ideia é simples: escolher que faixa de HU a escala de cinza representará na imagem. A janela é caracterizada por dois parâmetros, o WW (*window width*, ou largura da janela) e o WC (*window center*, ou centro da janela). O primeiro representa o tamanho do intervalo de HU que se deseja que seja representado. O segundo representa qual valor em HU será o centro da janela, recebendo então a tonalidade mais intermediária.

Nem sempre há uma janela melhor para determinado órgão, pois depende do que se quer ver. Por exemplo, na TCC, podemos usar uma janela para cérebro, que representará melhor as estruturas cerebrais, quando queremos avaliar, por exemplo, um possível acidente vascular hemorrágico. Mas se a suspeita for de

fratura craniana, podemos utilizar uma janela para osso, o que traria menos definição para o parênquima cerebral, porém tornaria mais fácil identificar uma fratura óssea. Isso é feito utilizando o mesmo arquivo DICOM, bastando apenas configurar o programa de computador para que mude a janela.

Figura 7 – Exemplos de “Janelas”



FONTE: SOARES, F.A.; LOPES, H.B. Tomografia Computadorizada. 2000.

No exemplo acima, Figura 7a, o WC (valor central) é 200 HU, equiparando-se à tonalidade cinza 128, a mais intermediária. Já o WW (largura da janela) é 1400 HU. Na Figura 7b, WC = 1000 HU e WW = 400 HU. Note-se que os valores em HU que ficarem fora da janela serão representados como preto ou branco.

1.2.1 Programas de computador correntemente utilizados

Existe atualmente uma quantidade relevante de programas de computador que permitem a manipulação de imagens de TC. Em verdade essa gama de opções existe não só dentre programas para análise de tomografias, mas também de diversas outras modalidades de imagem, inclusive aplicáveis em diferentes escalas de grandeza e na análise de diferentes seres vivos. [62]

Dentre os programas mais utilizados, identificamos quatro bons candidatos que poderíamos utilizar: 3D-Slicer, OsiriX, VTK e 3D-Doctor.

O 3D-Slicer foi iniciado em 1998 como parte de uma tese de mestrado do MIT, e hoje é um programa de código aberto, utilizado em diversas publicações científicas. Nos testes iniciais, o 3D-Slicer parecia bem mais complexo que os demais e sem que oferecesse vantagens adicionais para as análises que estávamos tentando; inclusive já deixa claro em seu website que não é licenciado para ser utilizado como meio de diagnóstico médico pelo FDA (*Food and Drug Administration* instituto do governo dos Estados Unidos, que, dentre outras coisas, regulamenta o uso de ferramentas auxiliares ao diagnóstico médico). O OsiriX é provavelmente o mais utilizado nos computadores pessoais dos radiologistas. Ele oferece uma versão gratuita que é similar às versões pagas, porém somente a paga é licenciada pelo FDA. Uma desvantagem dele é que só funciona em computadores Macintosh. O VTK também é bastante utilizado; é um software de código aberto, entretanto, requer um processo de instalação complexo, não é licenciado pelo FDA também não aparentou oferecer maiores vantagens para as finalidades pretendidas.

O 3D-Doctor havia sido anteriormente utilizado em em nosso grupo, pelo colega Matheus F. Oliveira em seu Projeto de Iniciação Científica de 2008, enquanto bacharelando em medicina, quando ele fez uma das primeiras reconstruções tridimensionais de tais calcificações. Além disso o 3D-Doctor possui a licença “501K” do FDA, que o autoriza a ser utilizado para diagnósticos médicos. Outro fator importante também foi o preço, bem mais interessante que o preço de alguns outros programas para Windows licenciados pelo FDA. Uma desvantagem do 3D-Doctor é que ele não oferece uma ferramenta fácil para se controlar a janela da imagem que está sendo mostrada. Entretanto, na ferramenta em que se faz a delimitação do objeto a ser tridimensionalmente reconstruído, o programa permite que um dos critérios seja o valor em HU do *voxel*.

2 Justificativas

O aumento crescente na detecção dos pacientes com IBGC demanda ao meio acadêmico que persista em pesquisas sobre esta doença neuropsiquiátrica. O desenvolvimento de técnicas de neuroimagem com análises mais específicas e mais sensíveis serão determinantes para que possamos vir a desenvolver melhores estratégias terapêuticas.

A correlação de dados clínicos, bioquímicos, genéticos e de neuroimagem na base de dados do projeto permitirá fazer comparações intra-familiares num interessante caso em que estão afetados pela IBGC dois irmãos gêmeos idênticos e o genitor paterno (muito provavelmente portadores da mesma mutação genética).

Considerando que os irmãos gêmeos compartilham do mesmo DNA, este caso nos permite avaliar até que ponto algumas características lesões (como forma, tamanho e evolução) serão similares entre eles; também permitirá comparar a evolução clínica e radiológica deles à do genitor, também considerado portador do gene causador. Dessa forma, facilitará o entendimento do papel de tais genes no desenvolvimento das lesões radiológicas e sintomas clínicos. A caracterização tridimensional das lesões calcificadas poderá colaborar no entendimento de uma possível expressão genética patogênica. Nas regiões lesadas, podemos esperar que haja (ou tenha havido) uma maior expressão de tais genes.

Este estudo também poderá contribuir no entendimento dos mecanismos de resiliência utilizados pelo sistema nervoso; através da comparação entre os casos, eventuais divergências na evolução radiológica e/ou clínica poderiam ser atribuídas a fatores não-genéticos (como por exemplo, fatores ambientais, comportamentais ou epigenéticos).

3 Objetivos

3.1 Gerais

Avaliar o volume das calcificações cerebrais presentes em cinco conjuntos exames de Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC), referentes a três pacientes de uma mesma família, os três diagnosticados com IBGC. Dois irmãos, que são gêmeos idênticos (e, portanto, prováveis portadores da mesma mutação genética patogênica), submeteram-se à tomografia em 2007 e em 2010. O genitor paterno realizara uma TCC em 1997, e outra em 2010 (na mesma ocasião que os filhos).

A partir de tal avaliação poderemos ter mais conhecimento a respeito da relação entre a lesão e o sintoma, bem como comparar os dados evolutivos radiológicos com clínicos. Também poderá se avaliar o quão importante é o papel da herança genética nos mecanismos de resiliência.

3.2 Específicos

a) Calcular a taxa de progressão das calcificações nos casos de dois pacientes (irmãos gêmeos idênticos) que se submeteram à TCC em 2007 e também em 2010.

b) Determinar o volume total das calcificações, bem como o volume em cada uma dentre as três principais regiões anatômicas em que são encontradas: cerebelo, gânglios da base e substância branca subcortical.

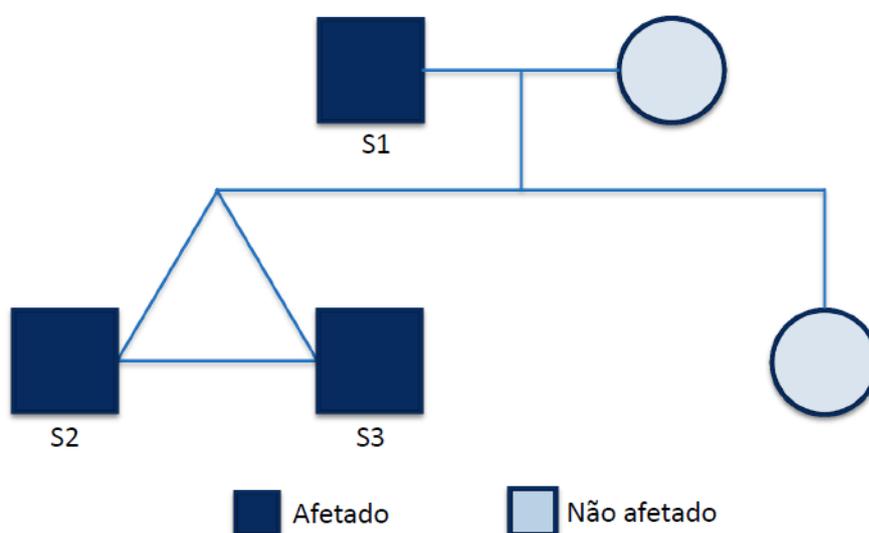
c) Distinguir volumetricamente as regiões de alto coeficiente de atenuação das regiões de médio ou baixo coeficiente de atenuação.

4 Metodologia

4.1 Descrição dos casos clínicos

A família que apresentamos tem o indivíduo S1, nascido em 1956, como o pai de dois filhos gêmeos idênticos (S2 e S3). Aos 07 anos de idade, S1 contraiu poliomielite, seguida por sequelas leves na marcha e na fala. No ano de 1997 seus sintomas pioraram rapidamente e ele apresentou Parkinsonismo associado a alterações no humor. Uma TCC foi realizada e mostrou extensas calcificações bilaterais em gânglios da base, cerebelo, e substância branca subcortical. Tivemos acesso aos filmes e laudo desse exame, porém não ao arquivo de computador, e, portanto não pudemos fazer a reconstrução tridimensional de tal exame.

Figura 8 – Heredograma da família estudada



Já S2 e S3 não têm história de sintomas neuro-psiquiátricos ou outras condições clínicas, exceto por migrânea ocasional em um deles. Eles foram submetidos à TC pela primeira vez em 2007, com finalidade de triagem. As imagens adquiridas (S2-CT-2007 e S3-CT-2007) mostraram calcificações de tamanhos,

localizações e mesmo formas notavelmente similares, e que também coincidia com o aspecto observado visto em S1 em 1997. Tal achado foi publicado em 2009 [63].

No ano de 2010, devido a uma piora do estado geral de S1 (principalmente parkinsonismo), Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira (orientador deste trabalho) solicitou uma nova rodada de TCCs. Por ser uma ocasião única, e por considerar que os benefícios superavam os riscos, Dr. João Ricardo optou por pedir TCC dos três indivíduos. As imagens adquiridas, à primeira vista no filme radiográfico, eram bastante similares quando se comparavam os exames de 2007 e 2010 dos gêmeos. Já o exame de S1 (S1-CT-2010) mostrava uma clara expansão da região calcificada, quando comparado ao exame de 1997.

Os três conjuntos de 2010 foram criados por um tomógrafo Toshiba Activion 16, espessura dos cortes de 01mm, tensão de 120 kVp, e corrente de 150 mAs (Dados obtidos dos próprios conjuntos DICOM, mas somente o modelo do tomógrafo pôde ser confirmado pela clínica de radiologia.). Quanto aos dois outros conjuntos de 2007, não encontramos tal informação nos arquivos DICOM, e a clínica de radiologia alegou também não saber tais dados.

Ainda em 2012, os três pacientes foram clinicamente examinados por Dr. João Ricardo, que verificou que os gêmeos estavam saudáveis (inclusive no exame neuropsiquiátrico). Já o pai, S1, havia piorado ligeiramente de seu distúrbio da fala e da marcha.

Quando ao gene causador da patologia, até o momento não foi identificado. Dr. João Ricardo colaborou inclusive com algumas pesquisas internacionais enviando material para análise do DNA dos pacientes, mas até o momento o que sabemos é que eles não possuem mutações patogênicas nos genes até agora identificados. (citados no item 1.5 desta dissertação).

4.2 A escolha do programa de computador

Diante dos programas pesquisados, o 3D-Doctor pareceu o mais adequado para o trabalho. Apenas ele e a versão paga do OsiriX tinham autorização do FDA,

enquanto o 3D-Slicer e o VTK, apesar de bem recomendados, não se apresentam como ferramenta para uso clínico. O OsiriX traria a limitação de só funcionar em computadores Macintosh; ele também não deixava claro se poderia realizar o processo de reconstrução tridimensional da maneira que precisávamos. Já o 3D-Doctor poderia funcionar em qualquer computador com Windows, e oferece diversas ferramentas voltadas para reconstrução tridimensional.

A licença de uso foi comprada com verbas oriundas do prêmio Guggenheim de 2010, concedido ao Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira (o orientador do projeto a que se refere esta dissertação). Gostaríamos de registrar aqui um número de referência da licença comprada, porém não foi possível porque o desenvolvedor do programa (que também o comercializa) utiliza um processo de vendas e de ativação que não gera nenhum número que pudesse ser utilizada para tal finalidade.

4.3 O procedimento realizado no computador

Os cinco conjuntos de arquivos DICOM inicialmente obtidos foram gravados em cópias de segurança e em meu computador pessoal, que utilizei para a análise. A configuração de hardware desse computador é: sistema operacional Windows 7 64-bit, processador Intel i5 2.27GHz e memória RAM de 4Gb. Ao inicialmente receber mensagem de erro ao se tentar abrir no 3D-Doctor os conjuntos de imagem obtidos, entramos em contato com os pacientes e com a clínica de radiologia, que fica em Bauru-SP, para que a clínica enviasse o que chamaram de “arquivo DICOM bruto” da máquina, que seria o mais fidedigno ao padrão DICOM e sem ter sofrido alterações no processo de criação dos CDs entregues aos pacientes. A clínica alegou que poderia providenciar tais arquivos referentes aos três exames de 2010, mas não os referentes aos dois exames de 2010; ela entregou então um disco de DVD aos pacientes, que então nos enviaram por correio convencional. No DVD, havia os DICOM “brutos” dos três exames de 2010; uma nova cópia dos dois exames de 2007 também foi (inesperadamente) adicionada ao DVD.

Ao iniciar a análise do DVD fornecido pela clínica, através do 3D-Doctor, obtive do programa uma reconstrução tridimensional mais simples e rápida, que ele denomina “volume rendering”, apenas para verificar se os dados volumétricos do arquivo DICOM tinham aspecto consistente. O citado método fornece imagens menos detalhadas, que não se prestam à volumetria, mas são obtidos com maior rapidez no processamento e menos pré-requisitos. Os 03 conjuntos DICOM referentes a 2010 tinham aspecto consistente, mas não os referentes a 2007, pois, além de algumas contíguas fatias estarem desalinhadas, a configuração do tamanho do voxel do exame de S2 era inconsistente, pois apresentou o crânio muito achatado (vide Figura 9).

Figura 9 - "volume rendering" mostrando inconsistência de dados – S2 à esquerda e S3 à direita



O 3D-Doctor dispõe de um recurso que facilmente alinhou as fatias, porém não consegui fazer com que ele interpretasse coerentemente o tamanho do voxel do conjunto S2-CT-2007, o que inviabilizou qualquer análise no mesmo. Já o conjunto S3-CT-2007 estava aparentemente bem configurado volumetricamente, exceto pela diferente espessura da fatia nº 2, que não contém nenhuma estrutura cuja volumetria foi medida e não influenciaria nos resultados. Infelizmente, o protocolo de aquisição desse exame criou “fatias grossas”, de 05mm, o que minora a precisão do cálculo volumétrico. Desta forma, pude confeccionar uma reconstrução tridimensional do conjunto S3-CT-2007, o que não pude fazer com o conjunto S2-CR-2007. Como há uma série de variáveis a serem consideradas quanto ao modo

de se fazer os cálculos, realizamos algumas diferentes tentativas, que foram realizadas e discutidas com o restante do grupo de pesquisa.

O “protocolo 1” não chegou a ser finalizado, porque os arquivos utilizados eram oriundos dos CDs que foram entregues junto aos filmes para os pacientes. Tais arquivos não eram reconhecidos pelo 3D-Doctor, que recomendava realizar uma “descompressão” neles. Após ter “descomprimido” tais arquivos (através do próprio 3D-Doctor), eles puderam ser abertos, mas não mostravam o valor correto (em HU) dos voxels; também traziam algumas inconsistências, como nítidas variações na escala de cinza entre uma fatia e outra.

O “protocolo 2” (e os protocolos que o sucederam) foi realizado através dos arquivos que a clínica enviou no DVD posteriormente. A volumetria pôde ser feita, mas ainda utilizando fatias grossas (de 05mm), sem distinção entre as regiões anatômicas e entre regiões de maior ou menor coeficiente de atenuação.

O “protocolo 3” ainda utilizava fatias de 05mm, mas já pude medir as calcificações de cada região anatômica separadamente. Também foi realizada a medição para regiões com diferentes coeficientes de atenuação.

O “protocolo 4” utilizava fatias de 01mm (mas foi primeiramente testado em fatias de 05mm para reduzir o tempo de processamento do computador e o tempo que preciso para preparar o arquivo). Os pontos de corte para o valor em HU que definiriam o grau de calcificação também foram ajustados, tanto empiricamente através de testes *in silico*, quando através de recomendações da literatura. Também excluí das medições as calcificações em “glândula” pineal e em plexos coroides.

Optamos pela quarta tentativa, o “protocolo 4”, que detalho abaixo:

- 1) Abrir o conjunto DICOM no 3D-Doctor (através do comando “new stack”) e salvá-lo num arquivo tipo “project” , terminação “.prj”, que permite salvar todos os procedimentos já realizados (como a delimitação das lesões e outros ajustes, que não são gravados no conjunto DICOM).
- 2) A “Glândula” Pineal e os Plexos Coroides não seriam considerados na medição, uma vez que calcificações em tais regiões são bastante comuns e que a causa patológica delas deve divergir das calcificações características.

- 3) Seriam distinguidas as calcificações em três regiões anatômicas: Cerebelo, Gânglios da Base e Sub-Corticais.
- 4) Seriam distinguidas as calcificações a depender de sua densidade. Denominei de “Grau 1” as calcificações menos densas, de 80 a 250 HU, e de “Grau 2”, as calcificações mais densas, de valor > 250 HU.
- 5) Através da ferramenta “interactive segmentation” e “ROI editor”, foram delimitadas as seis regiões pretendidas (itens 3 e 4 desta lista).
- 6) A reconstrução tridimensional do crânio, ainda que sua volumetria fuja ao escopo deste trabalho, seria realizada para que forneça referencial visual.
- 7) A reconstrução seria realizada no modo “Complex Surface”, através de comando com esse mesmo nome. Uma vez pronto o modelo, usar o comando “Calculate Volumes”, que fará o cálculo das volumetrias e disporá os resultados numa tabela.

Seguindo tal rotina, deve-se obter como resultado, para cada conjunto DICOM, uma reconstrução tridimensional em tipo de arquivo específico, com terminação “.suf”. Nesse arquivo estarão especificados sete “objetos” (para os quais o volume poderá ser calculado):

- 1) “Cran”. Referente ao Crânio.
- 2) “BG 1”. Referente aos gânglios da base, porção com valores entre 80 e 250 HU.
- 3) “BG 2”. Referente aos gânglios da base, porção com valores maiores ou iguais a 251 HU.
- 4) “Cereb 1”. Referente ao cerebelo, porção com valores entre 80 e 250 HU.
- 5) “Cereb 2”. Referente ao cerebelo, porção com valores maiores ou iguais a 251 HU.
- 6) “SC 1”. Referente às calcificações subcorticais, porção com valor entre 80 e 250 HU.
- 7) “SC 2”. Referente às calcificações subcorticais, porção com valor maior ou igual a 251 HU.

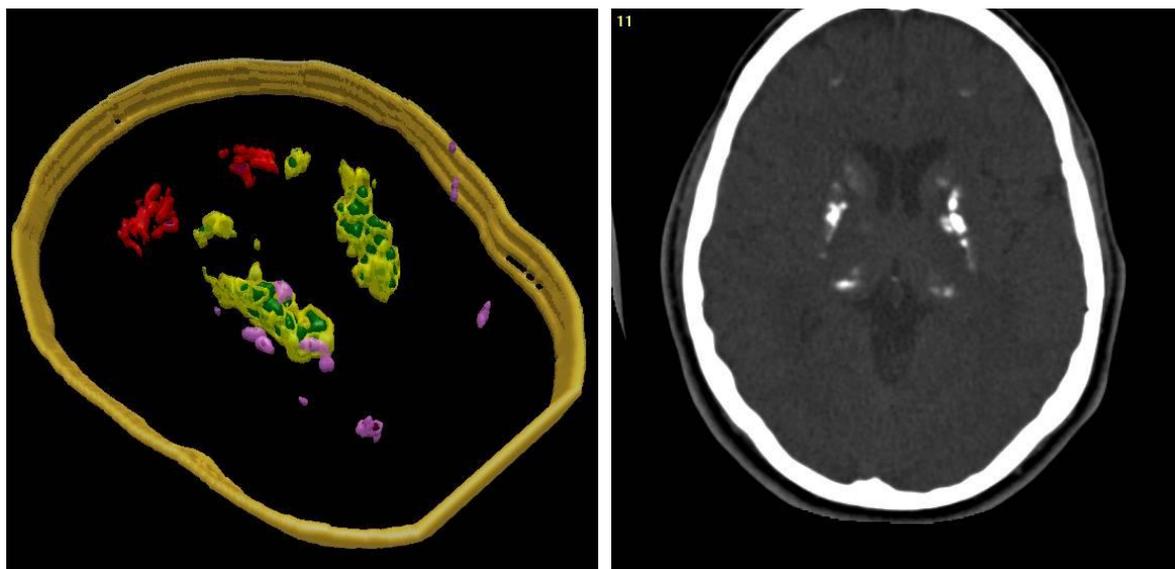
Os conjuntos S1-CT-2010, S2-CT-2010, S3-CT-2010 e S3-CT-2007 foram processados pelo programa sem problemas. Entretanto, o conjunto S2-CT-2007 continuou apresentando a mesma inconsistência quanto à configuração espacial do voxel, que dava um aspecto achatado à reconstrução no modo “volume rendering” (como já mostrado a Figura 8). Cheguei a entrar em contato novamente com a clínica de radiologia, mas eles alegaram que já tinham enviado todos os arquivos que possuíam sobre esse exame (de 2007).

5 Resultados

Os resultados obtidos estão abaixo listados. Dispomos uma imagem em perspectiva da reconstrução, imagens da tomografia em 2D e, abaixo das imagens, uma tabela com os resultados medidos. Conforme explicado anteriormente, não pudemos obter resultados confiáveis relativos ao conjunto S2-CT-2007. Para preservar uma boa paginação e boa visualização dos resultados, optamos por expor cada grupo de resultado numa página.

S3-CT-2007

Figura 10 – Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S3-CT-2007 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.)

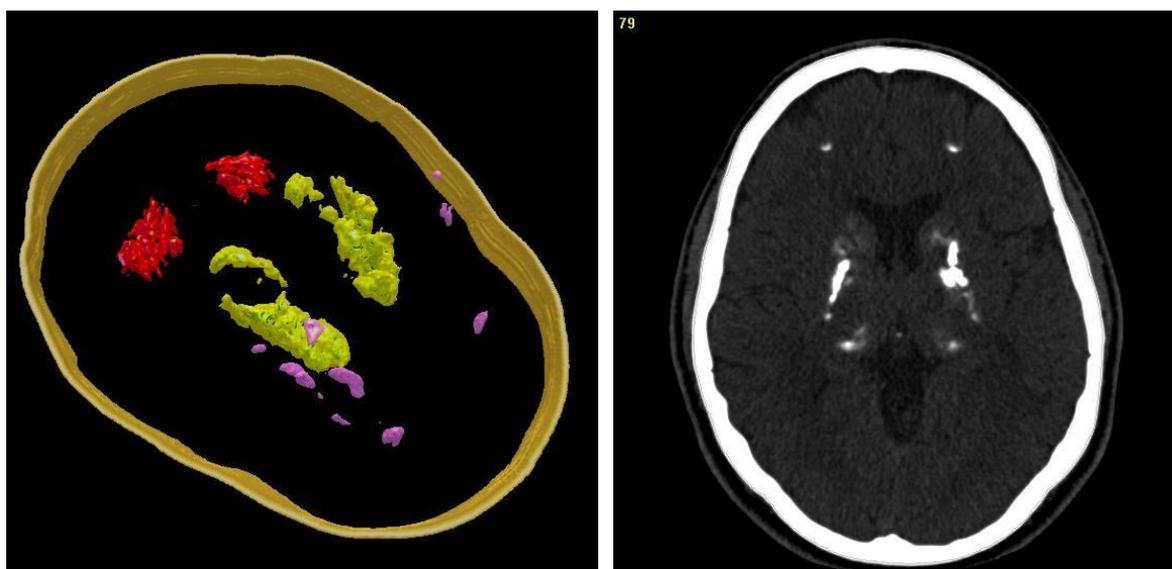


Quadro 3 – Volumetria do conjunto S3-CT-2007

Região	Volume (mm ³)
Cereb 2	16,30
Cereb 1	1315,66
BG 2	3177,85
BG 1	4459,80
SC 2	10,56
SC 1	463,52
Cereb total	1331,97
BG total	7637,65
SC total	474,08

S3-CT-2010

Figura 11 - Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S3-CT-2010 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.)

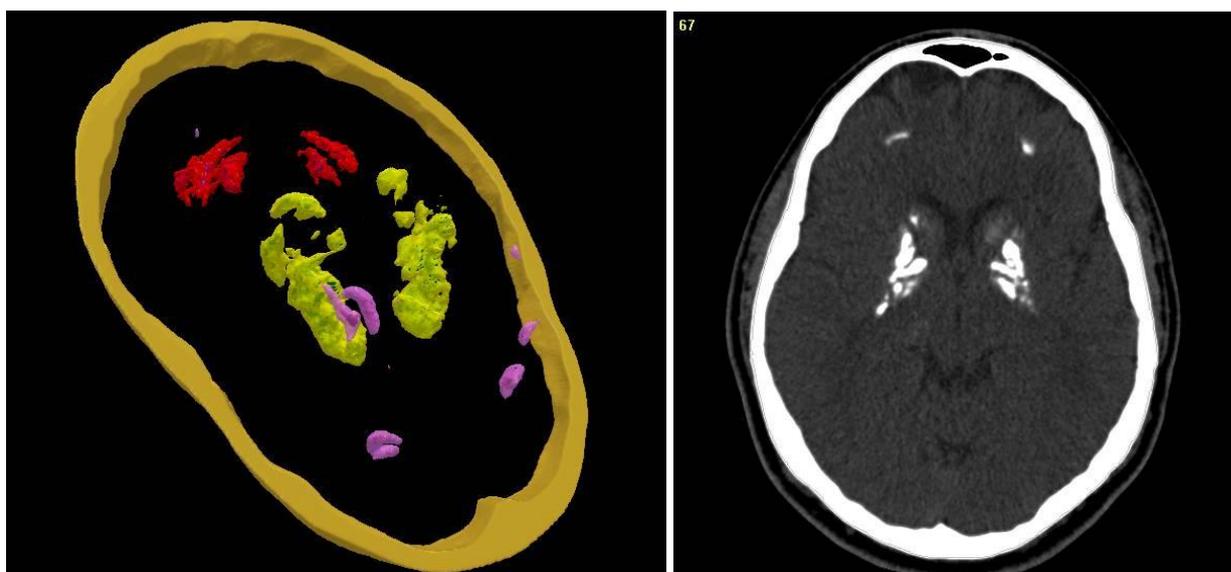


Quadro 4 – Volumetria do conjunto S3-CT-2010

Região	Volume (mm ³)
Cereb 2	161,94
Cereb 1	2716,95
BG 2	3579,66
BG 1	6344,10
SC 2	44,86
SC 1	557,19
Cereb total	2878,89
BG total	9923,77
SC total	602,05

S2-CT-2010

Figura 12 - Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S2-CT-2010 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.)

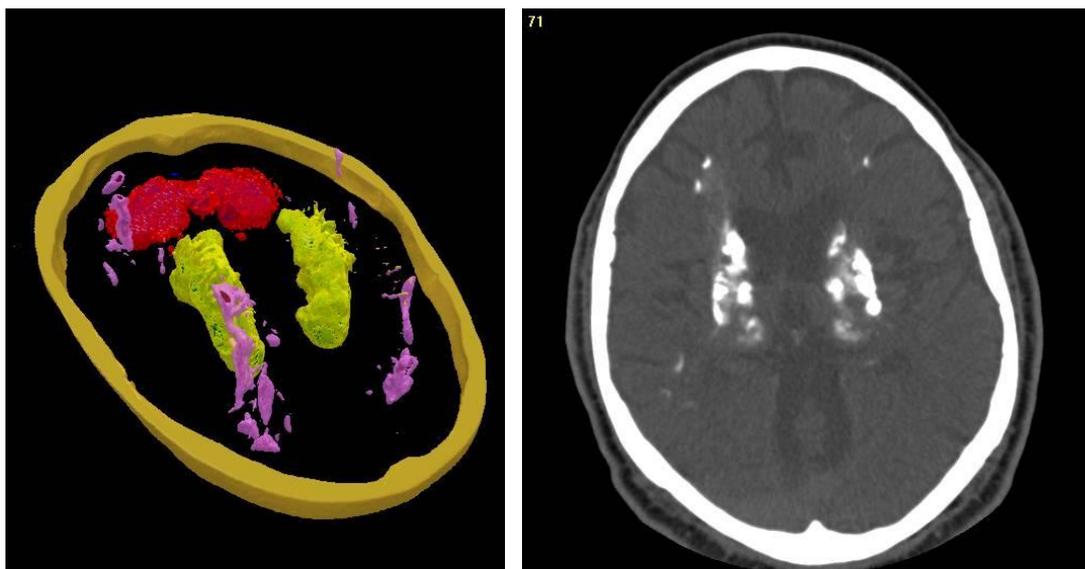


Quadro 5 – Volumetria do conjunto S2-CT-2010

Região	Volume (mm ³)
Cereb 2	222,92
Cereb 1	2184,97
BG 2	3712,76
BG 1	6333,64
SC 2	106,69
SC 1	659,69
Cereb total	2407,89
BG total	10046,40
SC total	766,38

S1-CT-2010

Figura 13 - Perspectiva da reconstrução tridimensional do conjunto S1-CT-2010 (à esq.) e corte tomográfico bidimensional (à dir.)



Quadro 6 – Volumetria do conjunto S1-CT-2010

Região	Volume (mm ³)
Cereb 2	8039,53
Cereb 1	11714,85
BG 2	10250,99
BG 1	11866,70
SC 2	417,13
SC 1	2323,84
Cereb total	19754,38
BG total	22117,70
SC total	2740,97

Dados comparativos da evolução das lesões de S3 entre 2007 e 2010:

Quadro 07 – comparação entre as volumetrias de 2007 e 2010 do paciente S3

	S3-CT-2007	S3-CT- 10	Δ%
Cereb 2	16,30	161,94	893,32
Cereb 1	1315,66	2716,95	106,51
BG 2	3177,85	3579,66	12,64
BG 1	4459,80	6344,10	42,25
SC 2	10,56	44,86	324,98
SC 1	463,52	557,19	20,21
Cereb total	1331,97	2878,89	116,14
BG total	7637,65	9923,77	29,93
SC total	474,08	602,05	27,00
TOTAL	9443,69	13404,71	41,94

Dados comparativos da evolução das lesões de S3 entre 2007 e 2010:

Figura 14 – Visão em perspectiva tridimensional dos conjuntos S3-CT-2007 (à esq.) e S3-CT-2010 (à dir.)

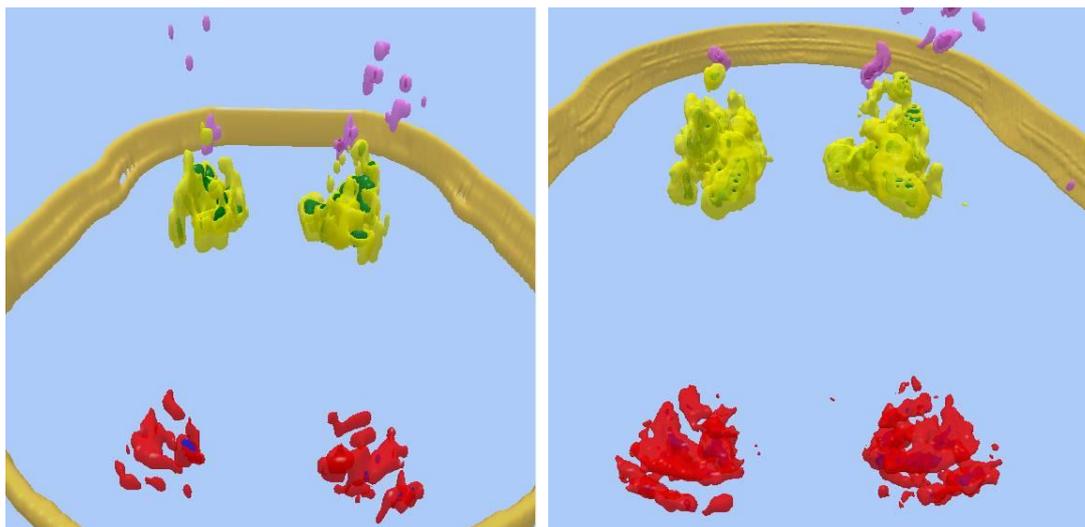
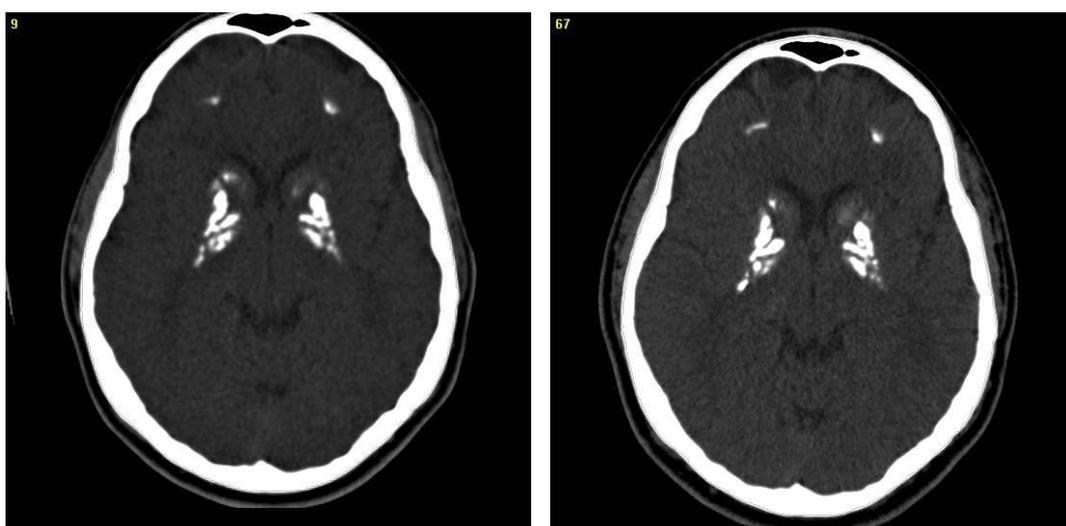


Figura 15 – Cortes tomográficos tradicionais dos conjuntos S3-CT-2007 (à esqu.) e S3-CT-2010 (à dir.)



Dados comparativos entre S1, S2 e S3 em 2010:

Quadro 8 – Comparação da volumetria de S2 e S3 em 2010

	S2 - 2010	S3 - 2010	Variação %
Cereb 2	222,92	161,94	-27,35
Cereb 1	2184,97	2716,95	24,35
BG 2	3712,76	3579,66	-3,58
BG 1	6333,64	6344,10	0,17
SC 2	106,69	44,86	-57,95
SC 1	659,69	557,19	-15,54
Cereb total	2407,89	2878,89	19,56
BG total	10046,40	9923,77	-1,22
SC total	766,38	602,05	-21,44
TOTAL	13220,67	13404,71	1,39

Quadro 9 – Volumetrias de S1, S2 e S3 em 2010, junto à média aritmética das volumetrias de S2 e S3 no mesmo ano

	S2 - 2010	S3 - 2010	Média S2-S3	S1 - 2010
Cereb 2	222,92	161,94	192,43	8039,53
Cereb 1	2184,97	2716,95	2450,96	11714,85
BG 2	3712,76	3579,66	3646,21	10250,99
BG 1	6333,64	6344,10	6338,87	11866,70
SC 2	106,69	44,86	75,78	417,13
SC 1	659,69	557,19	608,44	2323,84
Cereb total	2407,89	2878,89	2643,39	19754,38
BG total	10046,40	9923,77	9985,08	22117,70
SC total	766,38	602,05	684,21	2740,97
TOTAL	13220,67	13404,71	13312,69	44613,05

Dados comparativos entre S1, S2 e S3 em 2010:

Quadro 10 – Diferença percentual entre as volumetrias de S1 em 2010 e as demais, cujos nomes estão no topo de suas respectivas colunas

	S2 - 2010	S3 - 2010	Média S2-S3
Cereb 2	3506,45	4864,37	4077,84
Cereb 1	436,16	331,18	377,97
BG 2	176,10	186,37	181,14
BG 1	87,36	87,05	87,21
SC 2	290,97	829,84	450,48
SC 1	252,27	317,06	281,94
Cereb total	720,40	586,18	647,31
BG total	120,16	122,88	121,51
SC total	257,65	355,27	300,60
TOTAL	237,45	232,82	235,12

6 Discussão

6.1 Padronização do arquivo digital

Ao iniciar os trabalhos com as reconstruções, nos deparamos com alguns problemas técnicos em relação a alguns conjuntos DICOM que limitaram ou dificultaram a volumetria. O principal foi na análise do conjunto S2-CT-2007. Há alguma chance se se conseguir reconstruí-lo posteriormente fazendo uso de ferramentas mais avançadas para editar as informações volumétricas dos arquivos.

Ocorre que quando um paciente recebe seu exame de imagem com o CD anexado, esse CD geralmente não contém o conjunto DICOM completo. Geralmente vêm com um conjunto de “DICOM comprimido”. As clínicas costumam gravar também nesse CD um programa visualizador desse DICOM. Alguns que pude testar permitiam medir distâncias, ângulos e alterar a janela. Tal recurso é interessante pois tanto o paciente quanto o médico podem facilmente visualizar o exame. Entretanto, caso haja necessidade de se fazer um trabalho mais sofisticado, pode haver problemas em abrir aquele conjunto DICOM. Nesse caso, se faz necessário avisar a clínica para que grave o “DICOM bruto”, o que está fora da rotina e provavelmente se fará necessário explicar ao Técnico em Radiologia ou ao Médico Radiologista. Ou seja, o direito que o paciente tem de ter em mãos o resultado de seu exame pode ser parcialmente tolhido; o que seria antiético.

Outra questão referente à padronização é que há diversos protocolos de aquisição para TCC, bem como para impressão das imagens de resultado. Alguns conjuntos DICOM com os quais tivemos contato tinham resolução limitada, e um dos fatores que podem explicar isso é a pressa da clínica em realizar o exame em pouco tempo, para dar vazão à demanda dos pacientes. Entretanto, por conta desse fator (que às vezes é desconhecido do médico solicitante e desvalorizado pelo médico radiologista executante), pode se perder oportunidades únicas para o diagnóstico e para a pesquisa clínica.

Além de possíveis prejuízos à qualidade, na etapa da aquisição da imagem tomográfica, também podem ocorrer problemas referentes aos arquivos criados no CD que vai para o paciente. Tais problemas podem limitar ou inviabilizar uso de determinado conjunto DICOM; como ocorreu no caso do conjunto S2-CT-2007, que não pôde ser usado para volumetria.

Também devemos lembrar que os dados obtidos numa tomografia não podem ser plenamente representados bidimensionalmente, e que o recurso do “janelamento” é sempre utilizado de alguma forma. Por isso, é necessário que sempre se leve em conta a janela da imagem analisada, evitando assim possíveis erros diagnósticos.

6.2 Análise da progressão das calcificações entre 2007 e 2010

O presente trabalho é o primeiro do qual temos notícia em que se acompanha volumetricamente a evolução das calcificações na IBGC. Entretanto, temos conhecimento de dois trabalhos em que se fez acompanhamento radiológico das lesões, porém sem o recurso da volumetria.

Primeiramente, temos o artigo de John S. Callender (1995), onde relata o caso de três pacientes de uma mesma família. O Paciente 1, mãe do Paciente 2 e Paciente 3, realizou apenas um ERXS aos 47 anos, que foi compatível com IBGC. O Paciente 1 realizou TCC aos 23 anos, repetida após 8 e 14 anos, porém não foi observada progressão das lesões. Curiosamente, foi realizado um exame de SPECT nesse paciente, cujo resultado foi normal. O Paciente 3 realizou TCC aos 35 anos e repetiu após 8 anos, porém também não foi notada calcificação. Interessante notar que no artigo constam três figuras, uma de cada paciente, não sendo possível ao leitor comparar as tomografias feitas em série [64].

Recentemente foi publicado por Orini e cols. (2012) um relato de caso de um paciente de 71 anos, que realizou TCC em 1988, 1993 e em 2006. O artigo mostra imagens que apontam para uma progressão da área calcificada, notadamente em cerebelo e *corona radiata*. Esse relato seria mais preciso se pudesse fornecer as

configurações de janela utilizadas nas imagens (WW e WC), o que seria bastante simples. Entretanto, ao menos para os exames mais antigos, talvez esse dado já tivesse sido perdido [65].

Os dados volumétricos comparativos do paciente S3 (em 2007 e 2010) estão dispostos na Quadro 7, página 55. Entretanto, antes de prosseguir a análise devo ressaltar que uma vez que o conjunto S3-CT-2007 foi criado pela mesma máquina, em configuração similar às da criação do conjunto S2-CT-2007 (que apresentou erros e não pôde ser utilizado), é possível que o tamanho do voxel também não esteja bem configurado. Entretanto, não encontrei no trabalho com o S3-CT-2007 nenhuma inconsistência específica que o invalidasse.

Outra ressalva é que a resolução do conjunto S3-CT-2007, cuja espessura da fatia é de 5mm. Houve duas tentativas (por meios diferentes) de “piorar” as imagens do conjunto S3-CT-2010, porém sem sucesso. Uma delas foi através do comando “reslice”, e outra através da deleção de algumas fatias. Entretanto as imagens “pioradas” tinham aspecto bastante diferente das demais; quando realizados testes de medição volumétrica, ficou claro que elas não seriam fidedignas.

A análise comparativa entre os conjuntos S3-CT-2007 e S3-CT-2010 demonstra progressão das lesões nas três principais regiões acometidas. A taxa de progressão das calcificações foi de 41,94%. As calcificações cerebelares progrediram significativamente mais que as demais (116,14%). No caso relatado por Orini e cols., embora não constatado no texto, as imagens bidimensionais mostram que a lesão que mais aumentou foi a cerebelar.

Considerando que ambos os pacientes (S2 e S3) são assintomáticos, é possível que a expansão da lesão tenha relação com algum mecanismo de resiliência cerebral. Essa constatação seria mais um indício de veracidade para a hipótese de Dr. João Ricardo a respeito de um mecanismo de resiliência cerebral nos casos de pacientes com IBGC, onde os que têm calcificações cerebelares tendem a apresentar menos sintomas [1].

Interessante notar que as áreas de menor densidade em Gânglios da Base foram as que mais cresceram. Já quanto às calcificações cerebelares e subcorticais não nos fica muito claro, pois o quantitativo de *voxels* “grau 2” nesses locais em 2007 era muito pequeno, de modo que um crescimento não muito expressivo poderá apresentar um grande aumento percentual; e tenhamos em mente a baixa resolução do conjunto S3-CT-2007.

Uma perspectiva tridimensional comparativa, na Figura 14, mostra que a progressão das lesões parece ser realizada nas áreas hipodensas, que envolvem a região central, mais densa, das lesões. Na figura 14 são comparadas as imagens tomográficas do mesmos pacientes; dada a aparente similaridade entre elas, fica evidente que a progressão volumétrica das lesões dificilmente seria realizada sem a reconstrução delas através de computador.

6.3 Análise comparativa entre os irmãos gêmeos e o genitor em 2010

Outra interessante análise que podemos fazer é comparando os pacientes S1, S2 e S3 em 2010. Os três realizaram os exames num intervalo de poucos dias.

O paciente S1, S2 e S3 têm padrões de calcificação muito similares. À primeira vista, as reconstruções de S1 e S2 podem parecer idênticas, o que inclusive reforça a causa genética da doença, uma vez que são gêmeos idênticos. Mas ao se analisar quantitativamente a distribuição das calcificações e suas densidades, podemos fazer interessantes constatações.

A diferença volumétrica entre S2 e S3 em 2010 é pequena, de 1,39%. Porém, quando observamos a evolução em cada região anatômica, vemos que as lesões têm se comportado de modo diferente em cada um dos pacientes. O volume de calcificações em Gânglios da Base é discretamente menor em S3. As lesões cerebelares são maiores em S3; já as lesões subcorticais, maiores em S2. Curiosamente, a diferença percentual de volume das lesões cerebelares de S3, quando comparadas a S2, (19,56%) é praticamente o oposto da diferença percentual de volume das lesões subcorticais (-21,44%). É importante lembrar que

esses são os exames apenas de 2010, e que não provam que as lesões estejam progredindo deste ou daquele modo.

Entretanto, ao analisar os dados do Quadro 8 tendo em vista também os dados Quadro 7, ou seja, considerando os dados que temos a respeito da evolução das lesões de 2007 a 2010 no paciente S3, parece fazer mais sentido a hipótese de que as lesões estão tendo um comportamento diferente em cada um dos gêmeos. Isso porque a taxa de progressão constatada na região cerebelar de S3 (116,14%) foi significativamente maior que a taxa nas outras duas regiões anatômicas (29,93% em Gânglios da Base, e 27% em região subcortical). Certamente, os conjuntos S2-CT-2007 e S3-CT-2007 merecem ser novamente investigados através de técnicas mais avançadas computacionalmente, para que possamos sedimentar nossas conclusões em dados mais precisos. Mas é possível que estejamos, nos casos apresentados neste trabalho, medindo quantitativamente alguns mecanismos de resiliência cerebral não ligados à herança genética parental.

Passando à análise da volumetria do genitor, temos o Quadro 9, que inclui os três pacientes em 2010, e uma coluna que contém a média aritmética dos volumes das lesões dos dois irmãos. À primeira vista, o que chama a atenção é realmente o volume das lesões, bem maiores que em S2 e S3. Para facilitar a interpretação dos dados, dispus no Quadro 10 a variação em percentuais entre o paciente S1 e os demais (S2, S3 e a média entre S2 e S3, todos de 2010).

As calcificações em S1 são proporcionalmente maiores no cerebelo (720,40 a 586,18%), e menores nos Gânglios da Base (120,16 a 122,88%); mais uma medição que aponta para a possibilidade de um mecanismo de resiliência cerebral associado às calcificações cerebelares.

Ao compararmos, ainda no Quadro 10, o volume das lesões “grau 1” (menos radiopacas) com as lesões “grau 2” (mais radiopacas), verificamos que nas três regiões anatômicas as lesões “grau 2” se expandiram mais que a “grau 1” daquela mesma região. Interessante notar que as impressões levantadas na análise da evolução de 2007 a 2010 do paciente S3, foi, em relação aos Gânglios da Base e à

impressão na perspectiva tridimensional do exame, o oposto: as lesões “grau 1” aumentaram mais que as “grau 2”.

É razoável supor que a expansão do processo degenerativo em menor grau possa ser distribuído em regiões ainda não lesadas, porém não fora dos limites anatômicos daquela região; desse modo, uma vez que tenhamos as lesões de menor grau ocupando uma porção maior de determinada região anatômica, seria mais difícil evitar que as regiões já lesadas em menor grau progridam para lesões de maior grau. Isso significaria que o fato de, no conjunto S1-CT-2010, as lesões de “grau 2” serem proporcionalmente maiores que as de “grau 1” (comparando-se aos conjuntos S2-CT-2010 e S3-CT-2010) poderia ser atribuído à exaustão de um mecanismo de resiliência cerebral (que não estaria restrito ao cérebro, mas que podemos chamar pelo nome de “resiliência cerebral” devido aos diversos trabalhos científicos que assim nomeiam esse conceito).

6.4 Resiliência Cerebral

O cérebro tem uma aptidão notável para reorganizar suas habilidades cognitivas e na modulação de habilidades motoras após insultos agudos, durante processos neurodegenerativos insidiosos, estresse psicológico ou mesmo ao longo do curso de envelhecimento. Mais recentemente, o termo resiliência, que foi originalmente tomado emprestado de estudos clássicos de mecânica dos séculos passados, está sendo informalmente usado para modelar este fenômeno. Lesões permanentes e transitórias causadas por acidentes vasculares cerebrais, tumores e concussões são estudados para entender como a compensação comportamental após lesão focal pode ser alcançada depois de bom tempo e dependente neurais mudanças de plástico, como a regeneração axonal, germinação e plasticidade sináptica. De um ponto de vista genético, a resiliência pode se sobrepor parcialmente com o conceito de penetrância. O uso de técnicas de neuroimagem surpreendentemente revelou que até mesmo os pacientes portadores assintomáticos para mutações de alto risco genético para condições

neuropsiquiátricas pode muitas vezes apresentar alterações anatômicas ou funcionais associados à doença [66]. Achados anormais de exames metabólicos nos cérebros de portadores assintomáticos mostram que a nossa definição de penetrância genética com base apenas em parâmetros clínicos pode ser falha, ao lidar com distúrbios de movimento hereditários com prováveis endofenótipos. Curiosamente, um mecanismo de resiliência modulado pelo cerebelo foi recentemente considerado em condições como distonia, calcificação de gânglios basais familiar idiopática e transtorno bipolar [67]. O fato de que essas regiões afetadas podem permanecer assintomáticas durante várias décadas, revela um mecanismo de compensação singular, sugerindo degeneração de vários sistemas neurais. Por outro lado, os estudos de neuropsicologia analisam Resiliência como um padrão cognitivo e comportamental do funcionamento e sugerem que mecanismos epigenéticos, tais como a metilação do DNA ou acetilação das histonas podem afetar a expressão do gene e, finalmente, a capacidade de lidar com eventos estressantes em humanos e em modelos animais. No entanto, até agora, nenhum modelo de resiliência explica completamente a complexidade destes resultados intrigantes. A compreensão completa do processo só pode ser alcançada com uma abordagem multidisciplinar e integradora, e uma forte rede de colaboração que pode construir um novo paradigma metodológico para estudar a resistência do cérebro. Como a nossa compreensão deste fenômeno melhora, novas abordagens terapêuticas podem ser planejadas para restaurar a função usando alternativas vias neuronais, a fim de superar os grupos de neurônios danificados nas regiões afetadas, cumprindo também cruciais lacunas científicas sobre auto reorganização do cérebro, e fornecer bases sólidas para novas ferramentas de diagnóstico e terapêutica para transtornos neuropsiquiátricos.

Uma interessante abordagem que vem ganhando espaço na literatura consiste em mapear em rede as regiões de atividade cerebral. Alguns recentes trabalhos nesse sentido têm mostrado que a rede neuronal cerebral segue a formatação “small world” (“pequeno mundo”), que é uma das possíveis arquiteturas de uma rede, mas que se mostra muito adequada para o cérebro [68] [69]. Tal

constatação traz interessantes idéias e conceitos que muito podem explicar sobre os mecanismos que fundamentam essa resiliência.

É possível que essa abordagem ajude a explicar, por exemplo, por que pacientes com IBGC podem ter sintomas transitórios. Ou por que podem demonstrar déficit funcional em áreas de córtex frontoparietal. E, principalmente, por que um ser humano com uma lesão aparentemente tão estática pode apresentar um quadro clínico tão dinâmico.

No caso abordado neste trabalho, uma hipótese considerada é que a evolução das calcificações cerebrais nos pacientes com IBGC, estratificando-as em regiões anatômicas e níveis de densidade, guardaria considerável relação com os mecanismos de resiliência cerebral em utilização. A constatação de diferentes comportamentos nas lesões de gêmeos idênticos é um achado fascinante, e que demonstra a vastidão de fatores que influenciam os mecanismos de resiliência.

6.5 Perspectivas futuras

O trabalho científico, principalmente na área biomédica, seria em vão caso não inspirassem melhorias para o paciente. Nesta parte do trabalho, vou descrever um pouco do que eu espero quanto a tais melhorias.

É bem estabelecido atualmente que o exame imaginológico mais recomendado para pacientes com IBGC é a TCC. Também é bem estabelecido que uma RM de encéfalo, nas sequências mais comuns, não teria muito a contribuir na investigação da doença (poderia até gerar mais confusão). Na prática médica brasileira atual, não é comum que seja solicitada uma RM; devido ao alto custo e à baixa disponibilidade das respectivas máquinas (situação que, em diferentes graus, ocorre em diversos países). Dessa forma, não seria vantajoso que tal exame seja rotineiramente utilizado para o diagnóstico e acompanhamento das calcificações, embora possa em certas situações ser muito útil no acompanhamento neurológico de um paciente com IBGC (por exemplo, investigar uma piora de função neurológica específica). Entretanto, em adição à TCC, é interessante considerarmos também

dois exames através da RM: a sequência SWI e a espectroscopia. Através da RM SWI, as calcificações poderiam ser bem visualizadas, ao passo em que naquela mesma oportunidade do exame também se conseguiria outras sequências de RM; esses dados em conjunto, poderiam oferecer pistas importantes para a compreensão da doença. A espectroscopia nos permitiria determinar a presença de um determinado elemento químico numa determinada região encefálica *in vivo*.

Outro exame de neuroimagem que vem demonstrando muitas aplicações é a UTC. Essa modalidade já foi bem avaliada em muitos estudos de transtornos do movimento, além de alguns casos de IBGC. Podemos inclusive supor que as calcificações da IBGC sejam mais fáceis de detectar que as alterações teciduais de outros transtornos neuropsiquiátricos. O (relativamente) baixo custo da UTC deve ser observado com atenção, especialmente quando se faz necessário triar muitos pacientes. Se hoje a UTC estivesse bem incorporada à prática médica (que, ao menos em Recife não é o caso), teríamos um ganho de celeridade associado a redução de custos no cuidado ao paciente.

Para descrever outra potencial melhoria que podemos encontrar, vou retomar as regiões anatômicas que compõem os “Gânglios da Base”, conforme designadas na introdução deste trabalho (no item 1.3): Núcleo Caudado, Putame, Globo Pálido, Núcleo Subtalâmico e *Substantia Nigra*. Embora tais estruturas estejam funcionalmente relacionadas, não encontramos, dentre os casos publicados na literatura científica, qualquer referência a lesões em *Substantia Nigra*. É possível que através da RM e da UTC sejam detectadas alterações imaginológicas na em tal estrutura, o que seria de considerável valor científico.

Foram descritos neste trabalho alguns exames de “neuroimagem funcional”, atualmente disponíveis, como o PET e o SPECT. Embora os achados através de tais meios sejam cientificamente significativos (e ainda tenham muito a contribuir na neurologia) é necessário reiterar que, na maioria dos casos, o resultado desses exames não mudaria a prescrição medicamentosa ou mesmo a estratégia terapêutica para um determinado paciente com IBGC, que é mormente sintomática.

Uma das mais promissoras linhas de pesquisa no campo da neurociência e, particularmente, da resiliência neurológica é a abordagem das “redes cerebrais”, que tem conseguido integrar diferentes tipos de conhecimento em torno da descrição sistêmica do sistema nervoso central e seus mecanismos compensatórios.

Mais capacidade de análise computacional dos dados imaginológicos certamente contribuiria no potencial científico e diagnóstico de tais exames. Neste trabalho, conforme explicado, utilizamos apenas o 3D-Doctor; escolha que foi feita tendo em vista as necessidades deste trabalho. Consideramos que a utilização de outros programas (sejam específicos de neuroimagem ou até de outras áreas, mas que permitam ser utilizados em neuroimagem) é um fator importante no potencial do trabalho com neuroimagem, uma vez que diferentes programas podem ser complementares, cada um com seus pontos fortes. Nas análises que realizamos no 3D-Doctor, a performance do hardware não pareceu ser muito relevante, uma vez que as reconstruções mais complexas eram criadas em cerca de 4 a 5 minutos, o que só ocorria na etapa final da preparação dos conjuntos DICOM; na maior parte dos comandos, a resposta do computador era imediata ou quase imediata.

Dentre as possibilidades trazidas por novos programas de análise imaginológica, uma em especial deve ser mencionada em separado: a sobreposição das lesões calcificadas. A sobreposição de lesões verificadas em diferentes exames trariam uma interessante percepção da diferença entre tais exames, pois seria possível compará-los visualmente. Outra possibilidade interessante seria a sobreposição em mapas cerebrais padronizados. Dessa forma, poderíamos pressupor com mais precisão os impactos neurofisiológicos da lesão.

Finalmente, outras iniciativas acadêmicas que despertam boas esperanças têm se focado em reunir bancos de dados neurológicos fenotípicos (de neuroimagem a lâminas histopatológicas), clínicos e de expressão genética. Através de tais bancos de dados, é possível conhecer detalhes histológicos do cérebro ou até mesmo o padrão neuroanatômico da expressão de um certo gene. Duas dessas importantes iniciativas são o *Brain Observatory* (do inglês: “Observatório do Cérebro”) da UCSD (University of California, San Diego) e o *Allen Institute for Brain Science*

(do inglês: “Instituto Allen para Ciência Cerebral”) sendo esta uma organização independente e sem fins lucrativos de pesquisa em neurociências.

7 Conclusão

A IBGC é uma doença relativamente rara, mas que merece atenção no campo da neurologia. Achados radiológicos compatíveis com a IBGC têm sido mais comuns, e o meio acadêmico encontra hoje um amplo horizonte de possíveis contribuições aos pacientes portadores dessa patologia. Talvez os esforços empreendidos hoje não sejam proveitosos aos nossos pacientes, talvez nem mesmo às nossas carreiras profissionais; mas se esses esforços forem úteis para as próximas gerações que nem sonhamos conhecer pessoalmente, será o bastante para que persistamos no desenvolvimento das ciências médicas.

Como orientação aos possíveis leitores que estejam lidando com pacientes acometidos pela IBGC, deixo neste parágrafo algumas orientações. No cenário médico brasileiro da atualidade, ao lidarmos com um paciente que tem IBGC como hipótese diagnóstica, é fundamental que ele seja encaminhado a um centro médico de referência, para confirmação diagnóstica e também orientação terapêutica. Além do Hospital das Clínicas de Pernambuco, que é o Hospital Universitário da UFPE, onde atende o Prof. Dr. João Ricardo, temos no Brasil várias instituições médicas (principalmente as vinculadas a ensino e pesquisa) habilitadas a prestar esse tipo de atendimento.

É importante que diante da situação clínica real tenhamos em mente que a prioridade é tratar o paciente, sempre considerando suas peculiaridades. Hoje não dispomos de uma terapêutica específica para a IBGC, e de modo geral o tratamento é sintomático, que consideramos importante por reduzir o desconforto dos sintomas. Também é importante que o paciente trate de outros aspectos de sua saúde, como hábitos dietéticos, consultas médicas de rotina (com o clínico geral ou geriatra) e acompanhamento de outros profissionais de saúde.

Embora tenhamos algumas técnicas imagiológicas promissoras à disposição, a recomendação que deixamos atualmente ao leitor é que se priorize a Tomografia Computadorizada de Crânio (sem contraste) e alguns exames bioquímicos de sangue. Diante do custo, dificuldade de acesso e difícil

comparabilidade da Ressonância Magnética, este exame se prestaria mais em casos onde houvesse necessidade específica. Entretanto, esperamos que nos próximos anos tanto a RM quando a UTC venham a constituir uma porção mais significativa no diagnóstico e acompanhamento da IBGC. A padronização do arquivo DICOM, e mesmo o protocolo de aquisição da tomografia devem ser sempre lembrados pelo médico solicitante e pelo executante, para que os exames tenham boa utilidade posteriormente.

Finalmente, devo destacar as constatações que considero como mais intrigantes neste trabalho: (1º) que dois cérebros, de irmãos gêmeos idênticos, mesmo tendo igual herança genética, podem apresentar diferentes comportamentos frente à agressão patogênica; e (2º) que a estratificação das lesões por região anatômica e por faixas de coeficiente de atenuação (que nas tomografias são representados pelas unidades HU) pode contribuir na compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese da IBGC e na resiliência cerebral.

As perguntas que eu me propus a responder quando do início do trabalho tiveram, como respostas, novas perguntas. Mais pesquisas são necessárias para que compreendamos melhor a IBGC em seus diversos aspectos. Que essas novas perguntas sejam um convite ao leitor para o estudo e a pesquisa na neurociência.

REFERÊNCIAS

1. OLIVEIRA, J. R. M. **Managing Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr's Disease)**. [S.I.]: Nova Science Publishers Inc., 2011.
2. MANYAM, B. V. What is and what is not 'Fahr's Disease'. **Parkinsonism & Related Disorders**, 11, 2005. 73-80.
3. CASANOVA, M. F.; ARAQUE, J. M. Mineralization of the basal ganglia: implications for neuropsychiatry, pathology and neuroimaging. **Psychiatry Research**, v. 121. p. 59–87.
4. RING, H. A.; SERRA-MESTRES, J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 72, 2002. p. 12-21.
5. YAMADA, M. et al. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. **Geriatrics & Gerontology International**, 2012.
6. BARROS E SILVA, E. **Estudo da prevalência de calcificação em núcleos da base do cérebro através de estudo imaginológico**. Dissertação (Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) - Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 64. 2008.
7. BLUMENFELD, H. **Neuroanatomy through Clinical Cases**. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2002.
8. WIDER, C. et al. Familial idiopathic basal ganglia calcification: a challenging clinical-pathological correlation. **Journal of Neurology**, v. 256, 2009. p. 839-842.
9. CHAKRABARTY, P. Interferon- γ induces progressive nigrostriatal degeneration and basal ganglia calcification. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. n. 6, 2011. p. 694-696.
10. FUJITA, D. E. A. Immunohistochemical examination on intracranial calcification in neurodegenerative diseases. **Acta Neuropathologica**, v. 105, 2003. p. 259-264.
11. WANG, C. et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. **Nature Genetics**, v. 44, n. 3, Março

2012. p. 254-256.
12. NICOLAS, G. E. A. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. **Neurology**, 2013.
 13. FRIEDMAN, M.; FRIEDLAND, G. W. **As Dez Maiores Descobertas da Medicina**. [S.I.]: Companhia das Letras, 1999.
 14. DOS SANTOS, E. S.; NACIF, M. S. **Manual de Técnicas em Tomografia Computadorizada**. [S.I.]: Rubio, 2009.
 15. KEMERINK, M. Characteristics of a First-Generation X-Ray System. **Radiology**, v. 259, n. n. 2, 2011. p. 534-539.
 16. LEE, C. I.; ELMORE, J. G. Radiation-related risks of imaging studies. **UpToDate**, 2013. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 20 fev. 2013.
 17. SEIBERT, J. A. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 1: Basic Principles of X-Ray Production. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 32, n. n. 3, 2004. p. 139-147.
 18. SEIBERT, J. A.; BOONE, J. M. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 2: X-Ray Interactions and Image Formation. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 33, n. 1, 2005. p. 3-18.
 19. BARRETT, H. H.; HAWKINS, W. G. Historical note on computed tomography. **Radiology**, 147, 1983. 172.
 20. GOLDMAN, L. W. Principles of CT: Multislice CT. **J Nucl Med Technol**, v. 36, 2008. p. 57-68.
 21. BONAZZA, S. E. A. Strio-pallido-dentate calcinosis: a diagnostic approach in adult patients. **Neurological Sciences**, v. 32, 2011. p. 537545.
 22. FÖRSTL, H. et al. Neurological disorders in 166 patients with basal ganglia calcification: a statistical evaluation. **Journal of Neurology**, v. 239, 1992. p. 36-38.
 23. TEDRUS, G. M. A. S.; FONSECA, L. C.; NOGUEIRA JR., E. Calcificação dos Núcleos da Base na Tomografia Computadorizada. **Arquivos de**

- Neuropsiquiaria**, v. 64, 2006. p. 104-107.
24. GOODWIN, R. H. Computed tomographic image of Fahr disease mistaken for acute hemorrhagic cerebrovascular accident. **American Journal of Emergency Medicine**, 2006.
 25. HENDEE, W. R.; MORGAN, C. J. Magnetic Resonance Imaging Part I - Physical Principles. **The Western Journal of Medicine**, v. 141, n. 4, 1984. p. 491-500.
 26. ELLIE, E.; JULIEN, J.; FERRER, X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. **Neurology**, v. 39, 1989.
 27. SCOTTI, G. et al. MR imaging in Fahr disease. **J Comput Assist Tomogr.**, v. 9, 1985. p.709-702.
 28. KOZIC, D. et al. MR imaging - an unreliable and potentially misleading diagnostic modality in patients with intracerebral calcium depositions. Case report. **Neuro Endocrinol Lett.**, v. 30, 2009. p. 553-557.
 29. ZULFIQAR, M. et al. Detection of Intratumoral Calcification in Oligodendrogliomas by Susceptibility-Weighted MR Imaging. **Am J Neuroradiol**, v. 33, 2012. p. 858-864.
 30. WEN-ZHEN, Z. H. U. et al. Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in detecting intracranial calcification and hemorrhage. **Chinese Medical Journal**, v. 121, 2008. p. 2021-2025.
 31. WU, M. S. et al. Identification of Calcification with Magnetic Resonance Imaging Using Susceptibility-Weighted Imaging: A Case Study. **J Magn Reson Imaging**, v. 29, 2009. p. 177-182.
 32. JAYKUMAR, R. N. et al. High-Resolution Susceptibility-Weighted Imaging at 3 T With a 32-Channel Head Coil: Technique and Clinical Applications. **American Journal of Roentgenology**, v. 195, 2010. p. 1007-1014.
 33. NEWBERG, A. B.; ALAVI, A. The study of neurological disorders using positron emission tomography and single photon emission computed tomography. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 135. p. 91-108.
 34. BENKE, T. E. A. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, 2004. p.

1163–1165.

35. LE BER, I. et al. Neuropsychological and 18FDG-PET studies in a family with idiopathic basal ganglia calcifications. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 258, 2007. p. 115-122.
36. YULUG, B. et al. A Case of Idiopathic Basal Ganglia Calcification Presenting With Only Acting-Out Attacks and Mild Cognitive Impairment: PET Findings. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 19, 2007. p. 348-349.
37. HEMPEL, A. E. A. PET findings and neuropsychological deficits in a case of Fahr's disease. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 108, 2001. p. 133-140.
38. SAITO, T. et al. Neuroradiologic Evidence of Pre-Synaptic and Post-Synaptic Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction in Idiopathic Basal Ganglia Calcification: A Case Report. **Journal of Neuroimaging**, v. 20, 2010. p. 189-191.
39. SHOUYAMA, M. et al. Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow in Fahr Disease with Schizophrenia-Like Psychosis: A Case Report. **American Journal of Neuroradiology**, v. 26, 2005. p. 2527-2529.
40. KOSTIC, V. S. E. A. Exclusion of linkage to chromosomes 14q, 2q37 and 8p21.1-q11.23 in a Serbian family with idiopathic basal ganglia calcification. **Journal of Neurology**, 2011.
41. PASCHALI, A. E. A. Dopamine Transporter SPECT/CT and Perfusion Brain SPECT Imaging in Idiopathic Basal Ganglia Calcification. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 34, n. n. 7, 2009. p. 421-423.
42. BECKER, G. et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease. **Neurology**, v. 45, 1995. p. 182-184.
43. LUO, W. F. E. A. Transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor in a Chinese population. **Neurological Sciences**, v. 33, 2012. p. 1005-1009.
44. BERG, D.; GODAU, J.; WALTER, U. Transcranial sonography in movement disorders. **Lancet Neurology**, v. 7, 2008. p. 1044-1055.

45. STOCKNER, H. et al. Is Transcranial Sonography Useful to Distinguish Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit Patients from Parkinson's Disease? **Movement Disorders**, v. 27, n. 9, 2012.
46. BRÜGGEMANN, N. E. A. Distinct Basal Ganglia Hyperechogenicity in Idiopathic Basal Ganglia Calcification. **Movement Disorders**, v. 25, n. 15, 2010. p. 2661-2664.
47. TOSCANO, M. et al. Transcranial Sonography of Basal Ganglia Calcifications in Fahr Disease. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 30, 2011. p. 1030-1036.
48. GESCHWIND, D. H.; LOGINOV, M.; STERN, J. M. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). **The American Journal of Human Genetics**, v. 65, 199. p. 764-772.
49. DAI, X. E. A. Identification of a Novel Genetic Locus on Chromosome 8p21.1-q11.23 for Idiopathic Basal Ganglia Calcification. **American Journal of Medical Genetics Part B**, v. 153B. p. 1305-1310.
50. OLIVEIRA, J. R. M. et al. Analysis of Candidate Genes at the IBGC1 Locus Associated with Idiopathic Basal Ganglia Calcification ("Fahr's Disease"). **J Mol Neurosci**, v. 33, 2007. p. 151-154.
51. VOLPATO, C. B. et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. **J. Mol. Neurosci.**, v. 39, n. 3, 2009. p. 346-53.
52. HSU, S. C. E. A. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification. **Neurogenetics**, v. 14, 2013. p. 11-22.
53. LEMOS, R. R.; OLIVEIRA, M. F.; OLIVEIRA, J. R. M. Reporting a new mutation at the SLC20A2 gene in familial idiopathic basal ganglia calcification. **European Journal of Neurology**, v. 20, 2013. e43-e44.
54. VILLA-BELLOSTA, R.; LEVI, M.; SORRIBAS, V. Vascular smooth muscle cell calcification and SLC20 inorganic phosphate transporters: effects of PDGF, TNF-alpha, and Pi. **Pflugers Arch - Eur J Physiol**, v. 458, 2009. p. 1151-1161.
55. SOBRIDO, M. J.; HOPFER, S.; GESCHWIND, D. H. Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. GeneReviews™, 18 Abr. 2004. (Atualizado em 20 Set. 2007). Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/>>. Acesso em: 20 Fevereiro 2013.

56. YOSHIKAWA, H.; ABE, T. Transient Parkinsonism in Bilateral Striopallidodentate Calcinosis. **Pediatric Neurology**, v. 29, n. 1, 2003. p. 75-77.
57. NICOLAS, G. E. A. Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcification. **General Hospital Psychiatry**, 2012.
58. OLIVEIRA, M. F.; STEINBERG, S. S.; OLIVEIRA, J. R. M. The challenging interpretation of genetic and neuroimaging features in basal ganglia calcification. **General Hospital Psychiatry**, 2012.
59. OLIVEIRA, J. R. M. E. A. Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). **Neurology**, v. 63, 2004. p. 2165-2167.
60. LOEB, J. A. et al. Brain calcifications induce neurological dysfunction that can be reversed by a bone drug. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 243, 2006. p.77-81.
61. LOEB, J. A. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. **Movement Disorders**, v. 13. p.345-349.
62. WALTER, T. et al. Visualization of image data from cells to organisms. **Nature Methods Supplement**, v. 7, n. 3s, 2010. p. S26-S41.
63. OLIVEIRA, J. R. M.; LIMA FILHO, J. L.; ZATZ, M. Identical twins with Idiopathic Basal Ganglia Calcification ("Fahr's Disease") presenting with a remarkably similar pattern of neuroimaging findings. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, 2009. p. 396-397.
64. CALLENDER, J. S. Non-progressive familial idiopathic intracranial calcification: a family report. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 59, 1995. p. 432-434.
65. ORINI, S. E. A. A 20-Year Clinical and Pathological Evolution of Idiopathic Cerebral Calcinosis. **Journal of the American Medical Directors Association**, 2012. e13-e14.
66. ARGYELAN, M. et al. Cerebellothalamocortical Connectivity Regulates Penetrance in Dystonia. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. (31), Agosto

2009. p. 9740-9747.
67. EIDELBERG, D. Brain networks and clinical penetrance: lessons from hyperkinetic movement disorders. **Movement Disorders**, 2003. p. 1350-7540.
68. BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks - graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, 2009. p. 186-198.
69. SPORNS, O.; BEHRENS, T. E. J. Human connectomics. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 22, 2011. 1-10.

ANEXO A – THE CHALLENGING INTERPRETATION OF GENETIC AND NEUROIMAGING FEATURES IN BASAL GANGLIA CALCIFICATION



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

General Hospital Psychiatry

journal homepage: <http://www.ghpjournal.com>



Letter to the Editor

The challenging interpretation of genetic and neuroimaging features in basal ganglia calcification

To the Editor,

Gael N et al. (2012) recently reported a very interesting case report on apparent familial idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) subject with psychotic symptoms. Curiously, the proband's parents presented basal ganglia calcifications, despite lacking symptoms suggesting a possible recessive feature [1].

Several other families have been described more recently, and the list grows together with the ramping up of availability of neuroimaging procedures worldwide and with careful screening of patient's relatives [2-7].

Most families reported with IBGC present an autosomal dominant model of inheritance; however, a few kindred have been reported with a recessive pattern. Occasionally, this recessive model of inheritance is not precisely defined but, rather inferred, usually based on the presence of consanguineous parents.

A clinical report from Japan shows how the definition of an autosomal dominant pattern of inheritance might be tricky. Kobari et al. (1997) reported a 48-year-old man with intellectual decline, Parkinsonism and mild cerebellar ataxia [5]. He had bilateral and symmetric widespread brain calcification. The following familial investigation showed two sons asymptomatic but with calcification, reinforcing the autosomal dominant pattern. Both parents presented calcifications and were asymptomatic. A first-glance analysis could actually classify this family with a recessive pattern, given that both parents presented calcifications. Sometimes we see that a thorough clinical characterization should be performed to help defining patterns of inheritance [3].

Recently, a consanguineous family, including a mother and two children from Arab Qatari, was reported with a potentially new clinical variant of IBGC based on a supposed unusual pattern of calcification involving globus pallidus, internal capsule, corpus callosum genu and deep white matter. Both siblings, a girl and boy, presented with seizures as newborns. The girl developed mild-to-moderate psychomotor delay, but her brother and mother showed completely normal development. Despite the much more probable autosomal dominant pattern of inheritance, the authors leave open the possibility of pseudodominance for an autosomal recessive trait [4].

This assumption should be considered cautiously in familial IBGC when there is no access to all neuroimaging data from older or deceased subjects and also because brain calcinosis is often found in the elderly, often without major pathological consequences.

Linkage studies should be stringent enough to include only subjects with basal ganglia calcification and preferentially with symptoms. Individuals with negative computed tomographies (CTs) who are over the age of 50 might be more safely defined as unaffected, while those at earlier ages are classified as unknown, as in previous linkage studies. Younger subject free from calcification should be excluded, avoiding the risk of false positive [5].

The follow up of several families often shows subjects presenting calcifications or symptoms, due to the limited clinical penetrance for the brain calcifications per se. This is why it is more prudent to define affected individuals as those with positive CTs, since clinical criteria are neither sensitive nor specific for familial IBGC.

False positives and comorbidities should be considered, assuming that nearly 1% of CTs will present BASAL GANGLIA calcifications. For most cases, the connection between lesion and symptom is not very clear.

It is always necessary in such cases to screen at least for the well-established recessive conditions associated with basal ganglia calcifications as the mutations in SLC30A10, DAP12 and TREM12 [6,7].

This is especially important for the current exome analysis where the pattern of inheritance is particularly important for a final conclusion.

So far, mutations in SLC20A2 are present in approximately 50% of the families screened in Brazil, Spain, China and UK [8-10].

Acknowledgments

This study was supported by grants from the following Brazilian funding agencies and academic bureaus: CNPq, FACEPE, PROPESQ-UFPE, PIBIC-UFPE and CAPES. Dr. João Oliveira holds a CNPq Fellowship (Brazil).

Matheus Fernandes de Oliveira, M.D.
Neurosurgery residency program
Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
São Paulo – SP, Brazil
E-mail address: mafernoliv@yahoo.com.br

Samy Scherb Steinberg, M.D.
João Ricardo Mendes de Oliveira, Ph.D.
Keizo Asami Laboratory (LIKA)
Federal University of Pernambuco (UFPE)
Recife, Pernambuco-Brazil
Neuropsychiatric Department
Federal University of Pernambuco (UFPE)
Recife, Pernambuco-Brazil

Available online xxxx

References

- [1] Nicolas G, et al Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcification. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.09.008>.
- [2] Oliveira JR, Steinberg SS. Far from rare: revisiting the relevance of idiopathic basal ganglia calcifications. *Neuro Sci* 2010;31(5):679.

0163-8343/\$ – see front matter. Crown Copyright © 2012 Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.11.008>

Please cite this article as: de Oliveira MF, et al, The challenging interpretation of genetic and neuroimaging features in basal ganglia calcification, *Gen Hosp Psychiatry* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.11.008>