

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e
Ciências do Comportamento

Estudo da prevalência de calcificação em núcleos da
base do cérebro através de estudo imagiológico

Edison de Barros e Silva

Orientador : Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Recife, 2008

Edison de Barros e Silva



**Estudo da prevalência de calcificação em núcleos da base do
cérebro através de estudo imaginológico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências de Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Área de Concentração: Neurociências.

Orientador

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Professor Adjunto de Neuropsiquiatria – CCS, UFPE

RECIFE

2008

Barros e Silva, Edison de

Estudo da prevalência de calcificação em núcleos da base do cérebro através de estudo imaginológico/ Edison de Barros e Silva. – Recife: O Autor, 2008.

56 folhas. il: fig., gráf., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Cérebro – Calcificações em núcleo da base. 2.

Neuroimagem. I. Título.

616.8

CDU (2.ed.)

UFPE

616.8

CDD (22.ed.)

CCS2008-105

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DO MESTRANDO EDISON DE BARROS E SILVA**

No dia 11 de agosto de 2008, às 9h, no Auditório do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Roberto José Vieira de Mello, Doutor Professor do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco; Otávio Gomes Lins, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e João Ricardo Mendes de Oliveira, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando EDISON DE BARROS E SILVA, sobre a sua Dissertação intitulada "ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE CALCIFICAÇÃO EM NÚCLEOS DA BASE DO CÉREBRO ATRAVÉS DE ESTUDO IMAGINOLÓGICO". Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

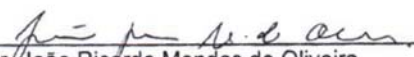
APROVADO

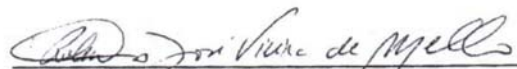
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

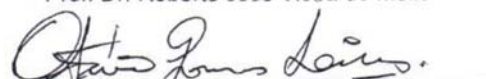
APROVADO

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

APROVADO


Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira
Presidente da Banca Examinadora


Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello


Prof. Dr. Otávio Gomes Lins



Universidade
Federal
de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e
Ciências do Comportamento

D E C L A R A Ç Ã O

Declaro para os devidos que **EDISON DE BARROS E SILVA**, apresentou e defendeu a dissertação intitulada: "ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE CALCIFICAÇÃO EM NÚCLEOS DA BASE DO CÉREBRO ATRAVÉS DE ESTUDO IMAGINOLÓGICO", tendo sido aprovada, pela Comissão julgadora, em 11.08.2006.

Recife, 11 de agosto de 2008.


Solange de Lima Martins
Secretária do Programa de Pós-graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento
PPF
GESTOR

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PROREITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA

CHEFE

Prof. Alex Caetano de Barros

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO**

COORDENADOR

Prof. Everton Botelho Sougey

CORPO DOCENTE

Prof. Adelson Santos

Prof. Belmira Lara

Prof. Everton Botelho Sougey

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira

Prof. Luiz Ataíde Júnior

Prof. Marcelo Moraes Valença

Profa Maria Lúcia Simas

Prof. Murilo Duarte Costa Lima

Prof. Otávio Gomes Lins

Prof. Othon Coelho Bastos Filho

Prof. Raul Manhães de Castro

Prof. Wilson Farias da Silva

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José e Heraclides (in memorian), por proporcionarem o alcance de metas.

A minha esposa Maria Lucia, minhas filhas Manuela e Milena e meu neto Luiz Guilherme, pelo apoio, carinho, incentivo e compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João Ricardo de Oliveira Mendes, por sua orientação, cujos conceitos, métodos e disciplina influíram em grau maior a finalização desse trabalho.

Ao futuro colega Matheus Fernandes de Oliveira, aluno do programa de iniciação Científica (PIBIC) da PROPESQ-UFPE, pela inestimável colaboração.

Ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, pela oportunidade de dividir conhecimentos, proporcionando a realização de uma antiga aspiração.

À Prof^a. Maria Cristina Falcão Raposo, do Dept^o de Estatística – CCEN – UFPE, pela imensa ajuda e apoio na área.

Aos médicos residentes de radiologia do IMIP e do HC/FMUFPE, que compreenderam quando da minha ausência, em função das atividades do mestrado.

Ao Prof. Dr. Marcelo Valença por sua dedicação ímpar ao mestrado de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aos Colegas de Mestrado e Doutorado que tornaram o curso ainda mais agradável.

À minha família pelo apoio e incentivo que muito contribuiu para realização de mais uma etapa na minha profissão.

À Urbano Rogério Machado pelo apoio no preparo de material didático.

À Solange Martins, secretária do Mestrado de Neuropsiquiatria pelo estímulo constante.

Ao colega Eduardo Just da Costa e Silva, pela ajuda na editoração.

A todos os pacientes.

Índice:

Resumo.....	07
Abstract.....	08
1. Introdução.....	09
2. Revisão da Literatura.....	11
2.1 Aspectos anatômicos dos núcleos da base.....	11
2.2 Fisiopatologia das mineralizações em núcleos da base.....	13
2.3 Aspectos anatomopatológicos das calcificações em núcleos da base.....	14
2.4 Aspectos Clínicos e de Neuroimagem.....	15
2.5 - Estudos familiares e de biologia molecular.....	18
3.0 Considerações finais.....	23
4.0 Objetivos.....	23
5.0 Metodologia.....	23
6.0 Resultados.....	25
7.0 Discussão.....	39
8.0 Conclusão.....	42
9.0 Referências.....	43
10.0 Anexo: Autorização do comitê de Ética do IMIP.	
10.1. Produção científica referente à dissertação.	
10.2 Carta de aceite do artigo enviado.	

Resumo

As calcificações de núcleos da base estão relacionadas com várias doenças sistêmicas, infecciosas, neurológicas e psiquiátricas. Devido a um aumento no uso de técnicas de neuroimagem, especialmente a tomografia computadorizada (TC), as calcificações em núcleos da base são cada vez mais precocemente visualizadas. A calcinose “do tipo Fahr” (estriado-pálido-denteada) são encontradas em cerca de 1-2% dos pacientes que se submetem a exames de neuroimagem. Os dados sobre prevalência desses achados são escassos no Brasil, sendo essencial esta definição prévia, que irá servir para embasar as próximas pesquisas sobre implicações clínicas desses achados. Nosso trabalho foi orientado para a detecção de calcificações em núcleos da base, através da TC de crânio, com posterior determinação da prevalência, após coleta de laudos radiológicos em hospitais públicos do Recife, estudando a possível relação com a idade e sexo dos pacientes. Coletamos ao total 1898 laudos tomográficos, em duas instituições de saúde (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco), sendo 836 de homens e 1062 de mulheres. Deste montante, encontramos 46 pacientes com calcificações de núcleos da base, sendo 30 mulheres e 16 homens. A prevalência encontrada foi de 2,23% no IMIP e 3,31% no HC-UFPE com variações entre sexo, faixa etária e instituição de origem. A média de idade dos pacientes com calcificações foi de 47 anos (IMIP) e 58 anos (HC-UFPE). Não houve associação estatisticamente significativa entre sexo e o achado de calcificação, porém demonstrou-se associação estatisticamente significativa das calcificações com a faixa etária acima dos 60 anos, sugerindo que a patogênese das calcificações de núcleos da base esteja ligada a algum processo subjacente ao envelhecimento, provavelmente à morte neuronal.

Palavras chave: Calcificações em núcleos da base, neuroimagem, doença de Fahr, tomografia computadorizada.

Abstract:

Basal ganglia calcifications are related to several systemic, infectious, neurological and psychiatric diseases. Due to an increase in the use of neuroimaging techniques, especially the computed tomography (CT), basal ganglia calcifications are increasingly viewed early. The "Fahr-type" calcifications (striato-pallido-dentate) are found in about 1-2% of patients who undergo examinations of neuroimaging. The prevalence data of these findings are scarce in Brazil, and this definition is essential to start the next researches on clinical implications of these findings, since they have close relations with common neuropsychiatric symptoms. Our study was focused on detection of basal ganglia calcification through skull CTs and in determining the prevalence later, after collecting radiological reports in public hospitals in Recife, studying the possible relationship with age and gender of the patients,. We collected 1898 tomography reports, divided into two health institutions (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco), 836 from men and 1062 from women. We found 46 patients with basal ganglia calcification: 30 women and 16 men. The prevalence found ranged from 2.23% (IMIP) to 3.31% (HC-UFPE), with variations among gender, age and health institution. The average age of patients with calcification ranged from 47 years old (IMIP) to 58 years old (HC-UFPE). There was no statistical association between gender and the finding of calcification, but it has been shown statistically significant association between calcification in the age group above 60 years old, suggesting that the pathogenesis of basal ganglia calcification is linked to the neuronal death process.

Key words: Basal ganglia calcifications, neuroimage, Fahr's Disease, computerized tomography.

1.0 Introdução:

Os primeiros relatos de depósitos de cálcio em núcleos da base foram documentados por Delacour em 1850 e em 1855 Bamberger descreveu estes achados em estudos histopatológicos mais detalhados (Manyam, 2005).

Em 1930, Karl Theodor Fahr (1877-1945) descreveu uma paciente de 81 anos, já demenciada, que foi internada com febre, tosse, úlcera de decúbito, imobilidade sem paralisia, vindo a falecer 3 dias após a internação, tendo sido realizada uma autópsia onde foi encontrada calcificações de núcleos da base (Manyam, 2005).

Isto fez com que o termo “doença de Fahr” (DF) se tornasse amplamente usado para caracterizar este tipo de achado.

O uso da radiografia permitiu, em 1935, que Fritzsche, Kasanin e Crank fizessem as primeiras observações de calcificações *In vivo*, que eram extensas e radiopacas ao ponto de serem visualizadas através da calota craniana (Manyam, 2005; Baba et al, 2005).

Posteriormente se verificou que as calcificações em núcleos da base são achados inespecíficos e que podem ser encontrados em várias doenças endocrinológicas, sistêmicas, infecciosas e neurológicas tais como doenças comuns das paratireóides e de regulação de cálcio, atrofia dentatorubro-palidoinsular, esclerose tuberosa, lúpus eritematoso sistêmico, toxoplasmose, encefalite, e doenças mitocondriais (Manyam et al, 2005).

A tabela 1 mostra uma classificação sob a forma de proposta de calcificações que interessam o estriado, pálido e caudado. Adaptado de Manyam et al, 2005.

Tabela 1. Classificação proposta de calcificações bilaterais envolvendo estriado, globo pálido e núcleo caudado. Adaptado de Manyam et al, 2005.

Calcificações do estriado-pálido-caudado

Primário	Autossômico dominante Familiar Esporádica
Secundária	
Endocrinológica	Hipoparatiroidismo Pseudohipoparatiroidismo Pseudo-pseudohipoparatiroidismo Hiperparatiroidismo
Desenvolvimento	Síndrome de Cockayne Síndrome de microcefalia, desmielinização e calcificações do es- triado-pálido-caudado
Doenças do Tecido Conjuntivo	Lúpus eritematoso sistêmico
Tóxica	Chumbo

Calcificações bilaterais do estriado-pálido

Fisiológica	Idade (>50 anos)
Desenvolvimento	Malformação angiomasosa com aneu- risma da veia de Galeno Síndrome de Down Doença oculocraniosomática (Síndrome de Kearns-Sayre)
Degenerativa	Síndrome de Aicardi-Goutieres Doença de Coat Microangiopatia cerebral difusa Mutismo hipercinético Deficiência de Biotinidase
Genética	Deficiência da anidrase carbônica II (osteopetrose, acidose renal tubular e calcificação de núcleos da base) Síndrome COFS com translocação 11;16 Osteodisplasia policística lipomembra- nosa Degeneração tapetoretinal
Infecciosa	AIDS Infecção Ativa pelo vírus Epstein-Barr Meningoencefalite Encefalite da Caxumba
Metabólica	Deficiência da Dihidropteridina redutase Síndrome MELAS Pós hipóxia/isquemia Leucemia linfóide
Neoplásica	aguda
Agentes físicos	Radioterapia
Tóxica	Intoxicação com monóxido de carbono

Calcificação cerebelar bilateral

Primária	Idiopática
Secundária	
Infecção	Sífilis
Vascular	Hematoma

Isto sugere que TCs e exames complementares devem sempre ser obtidos para auxiliar na definição do estado fenotípico do quadro suspeito (Sobrido et al, 2002^a, Sobrido et al, 2002^b, Ogi et al, 2002).

Há uma tendência atual em restringir o uso do termo “doença de Fahr” para a forma idiopática.

Devido a um aumento crescente no uso de técnicas de neuroimagem, especialmente da TC, as calcificações em núcleos da base são visualizadas cada vez mais precocemente (Sato et al, 2003).

As calcificações “do tipo Fahr” (calcificações estriatopallidodentato) são encontradas em cerca de 1-2 % dos pacientes que se submetem a um exame de neuroimagem, o que sugere que este fenótipo é mais comum do que se pensava no passado e um número crescente de casos de DF vem sendo sistematicamente relatados em diversos países, inclusive no Brasil (Fujita et al, 2003, Kummer et al, 2006; Faria et al, 2004).

2.0 Revisão da Literatura

2.1 Aspectos anatômicos dos núcleos da base

Os núcleos da base fazem parte do sistema extra-piramidal, formados por substância cinzenta e são dispostos aos pares, sendo localizados lateralmente ao tálamo, e separados do mesmo pela cápsula interna. São eles: o caudado, o putâmem, o globo pálido, o núcleo sub-talâmico e a substância negra (Machado, 1999).

Com base na proximidade anatômica, os núcleos da base cerebrais têm nomes conjuntos: globo pálido e o putâmen formam juntos o núcleo **lentiforme**; o caudado e o putâmen juntos constituem o **estriado**. Há uma junção anterior de caudado e o putâmen, sendo chamada de núcleo **accumbens**. O núcleo sub-talâmico, localiza-se inferiormente ao tálamo e lateralmente ao hipotálamo (Machado, 1999).

Já a substância negra é um núcleo localizado no mesencéfalo, tendo esse nome pela quantidade de melanina presente. Divide-se em duas porções, a *pars compacta* e a *pars reticular*. Esses núcleos regulam a contração muscular, a força muscular, movimentos de múltiplas articulações e as seqüências de movimento (Costanzo, 2004).

Além dessas funções motoras, estão envolvidos em funções cognitivas, incluindo as seguintes: consciência da orientação corporal, memória para localização de objetos e habilidade para mudança comportamental conforme as mudanças exigidas pela tarefa (Lundy-Ekamn, 2004).

Os núcleos da base influenciam de forma importante o córtex motor através das vias que atravessam o tálamo. As vias que entram e saem dos núcleos da base são complexas. Quase todas as áreas do córtex cerebral projetam-se topograficamente para o interior do corpo estriado, incluindo a informação crítica vinda do córtex motor. O estriado então se comunica com o tálamo e depois a informação retorna ao córtex através de duas diferentes vias, a via indireta e a via direta (Costanzo, 2004).

VIA INDIRETA – Na via indireta o estriado envia informações inibitórias para o segmento externo do globo pálido, que envia informações inibitórias para o núcleo sub-talâmico. O núcleo sub-talâmico projeta informações excitatórias para o segmento interno do globo pálido e para a porção reticular da substância negra, que, então envia informações inibitórias para o tálamo. O tálamo então envia informações excitatórias de volta ao córtex motor. Nessa via o neurotransmissor inibitório é o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o neurotransmissor excitatório é o glutamato. (Almeida, 1996).

A função geral da via indireta é inibitória.

VIA DIRETA- Na via direta, o estriado envia informações inibitórias para o segmento interno do globo pálido e para a porção reticular da substância negra, que, então envia informações inibitórias para o tálamo. Como na via indireta o tálamo

manda informações excitatórias de volta ao córtex motor. Novamente o neurotransmissor inibitório é o ácido gama-aminobutírico, e o neurotransmissor excitatório o glutamato. A função final da via direta é excitatória (Almeida, 1996).

Os sinais das vias direta e indireta dos núcleos da base para o córtex motor são opostos e rigorosamente balanceados: a via indireta é inibitória e a via direta excitatória. Além do circuito básico das vias indireta e direta, existe uma conexão adicional, recíproca, entre o estriado e a porção compacta da substância negra. Essa conexão adicional entre substância negra e o estriado tem como neurotransmissor atuante a dopamina que será na via indireta inibitório e na via direta excitatório, através de receptores D2 e D1 respectivamente (Lundy-Ekman, 2004).

Um distúrbio qualquer em uma das vias perturbará o equilíbrio do controle motor, com aumento ou diminuição na atividade motora. Esses desequilíbrios são característicos das doenças dos núcleos da base (Lundy-Ekman, 2004).

2.2 – Fisiopatologia das mineralizações em núcleos da base.

A despeito da impermeabilidade da barreira hemato-cerebral a várias toxinas e agentes infecciosos, os núcleos subcorticais são vulneráveis a vários minerais, que podem causar uma variedade de distúrbio; tais como na doença de Wilson- (cobre), doença de Hallervorden-Spatz-(ferro) e doença de Minamata-(mercúrio orgânico) (Manyam, 2005).

Estudos patológicos mostram que o cálcio é o mais importante elemento presente para a evidência radiológica da doença de Fahr. Mucopolissacaridades, traços de alumínio, arsênico, cobalto, cobre, molibdênio, ferro, chumbo, manganês, magnésio, fósforo, prata e zinco também estão presentes (Manyam, 2005)

O cálcio e outros minerais foram encontrados formando depósitos nas paredes dos capilares, arteríolas, vênulas e em espaços perivasculares, com degeneração neuronal e gliose circundando-os.

Estudos por ressonância magnética revelam baixa do metabolismo ou processo inflamatório no cérebro, o qual posteriormente calcifica e provavelmente é responsável pelas deficiências observadas.

Uma anormalidade na membrana vascular pode ser o fator responsável pelo escapamento de fluido derivado do plasma e em contrapartida leva a danos teciduais resultando em acúmulos de minerais (Smith et al, 1988; Uygur et al, 1995; Hempel et al, 2001; Manyam, 2005).

Os núcleos da base também são vulneráveis a outros depósitos não minerais. Como exemplo citaremos a bilirrubina, levando a Kernicterus (Manyam, 2005).

2.3- Aspectos anatomopatológicos das calcificações em núcleos da base.

As formas idiopáticas de calcificações em núcleos da base do cérebro são caracterizados por formações de agregados calcificados nos núcleos pálido, putamem, caudado e freqüentemente no tálamo, cerebelo e substância branca subcortical, documentada com o uso de tomografia computadorizada (TC), em indivíduos com perfil endocrinológico normal e geralmente com um padrão de herança autossômica dominante (Hempel et al, 2001; Kobari et al, 1996; Geschwind et al, 1998).

Os depósitos são compostos de Cálcio, mas também com Magnésio, Ferro e Manganês no espaço intra e extra-vascular, freqüentemente circundando capilares (Sobrido et al, 2002^a).

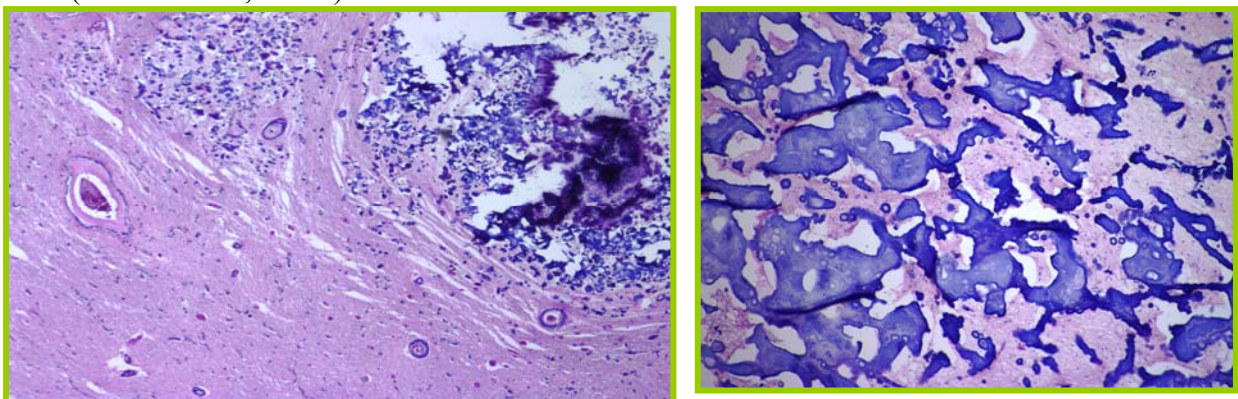


Figura 1. Imagem de calcificações em núcleos da base em lâmina de cérebro de um paciente vista ao microscópio óptico e corado com Hematoxilina-Eosina. O aspecto trabecular das calcificações são vistas na coloração azulada.

A análise patológica destas lesões em casos isolados e formas hereditárias revelou depósitos de α -sinucleína em oligodendrócitos, do putâmen e ponte, sendo esta uma proteína solúvel envolvida na atrofia múltipla sistêmica, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência com corpos de Lewi (Lhatoo et al, 2003).

Estudos adicionais sugerem também uma sobreposição do envolvimento da proteína TAU e componentes diferentes dos depósitos de β -amiloide, além de mudanças ateroscleróticas em pacientes com calcificações e degeneração neurofibrilar (Hishikawa et al, 2003; Langston et al, 2003; Tanabe et al, 2000; Terada et al, 2001; Tu et al, 1998, Yokota et al, 2002).

Curiosamente, os exames imuno-histoquímicos de calcificações intracranianas em pacientes com doença de Alzheimer, degeneração neurofibrilar difusa com calcificações, demência fronto-temporal e doença de Parkinson mostram depósitos de proteínas de matriz óssea não colagenosa, tais como osteocalcina, osteopontina, osteonectina and sialoproteína (Fujita et al, 2003).

2.4 - Aspectos Clínicos e de Neuroimagem:

A manifestação clínica da doença de Fahr é heterogênea e pode se caracterizar por alteração do movimento (Parkinsonismo, distonia, ataxia) ou alteração do pensamento (transtorno do humor, quadros esquizofrenoides), podendo ainda se relacionar com tontura, vertigem, cefaléia e epilepsia; havendo ampla heterogeneidade clínica entre diferentes famílias e mesmo dentro de uma mesma genealogia. A idade de início é tipicamente entre 30 e 60 anos, mas também já foram descritas crianças com DF (Geschwind et al, 1999; Oliveira et al, 2004).

Encontramos ainda como outros sintomas, tiques motores e fônicos persistentes, alterações de personalidade e comportamento estereotipados e repetitivos, assim como, transtorno obsessivo compulsivo e deterioração cognitiva. (Sobrido et al, 2002^b).

Análises neuropsicológicas combinadas com estudos de neuroimagem funcional mostram que estes pacientes apresentam distúrbio seletivo de atenção, perseveração verbal e de memória declarativa. O uso de tomografia por emissão de pósitrons detectou metabolismo diminuído em núcleos da base, córtex frontal, temporal e parietal (Hempel et al, 2001).

Quase 50% dos pacientes com doença da Fahr preenchem os critérios para transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar, depressão maior e apresentam significativo comprometimento de funções fronto-executivas. Os achados no exame cognitivo destes pacientes são similares aos de outras doenças degenerativas associadas com disfunção em núcleos da base (Geschwind et al, 1999).

A DF já foi também associada com psicose esquizofreniformes, transtorno de personalidade, doenças afetivas e disfunção cognitiva frontal-subcortical (Geschwind et al, 1999).

Para que tenhamos um entendimento mais preciso da DF é necessário também uma melhor caracterização clínica, uma nosologia estabelecida para esta condição, especialmente em relação à causa das calcificações, em estudos multicêntricos que estejam pesquisando esta condição. Alguns autores ainda usam o termo “doença de Fahr” em situações onde os depósitos de cálcio são devidos a síndromes endocrinológicas específicas (Manyam et al, 2005).

Vários autores já descreveram famílias e casos isolados que apresentavam indivíduos com calcificações evidentes em TCs mas assintomáticos (Baba et al, 2005).

Na figura 2 pode-se ver o aspecto da tomografia computadorizada de crânio de uma paciente de 40 anos, com calcificações evidentes em núcleos da base e que descobriu estas lesões durante a investigação de queixas de cefaléia, que posteriormente cessaram com o uso de um tricíclico. A reprodução tri-dimensional das calcificações, realizada com o auxílio do software 3D-Doctor, dá uma noção mais exata deste

intrigante caso e chama a atenção para o fato de um achado de tal extensão ser de tão pouca repercussão clínica. O fato que a paciente também era usuária de medicação anti-concepcional, que frequentemente cursa com queixa de cefaléia, abre ainda mais espaço para a possibilidade dos sintomas, que remitiram posteriormente, não serem originalmente relacionados com as calcificações (Oliveira et al, 2008^c).

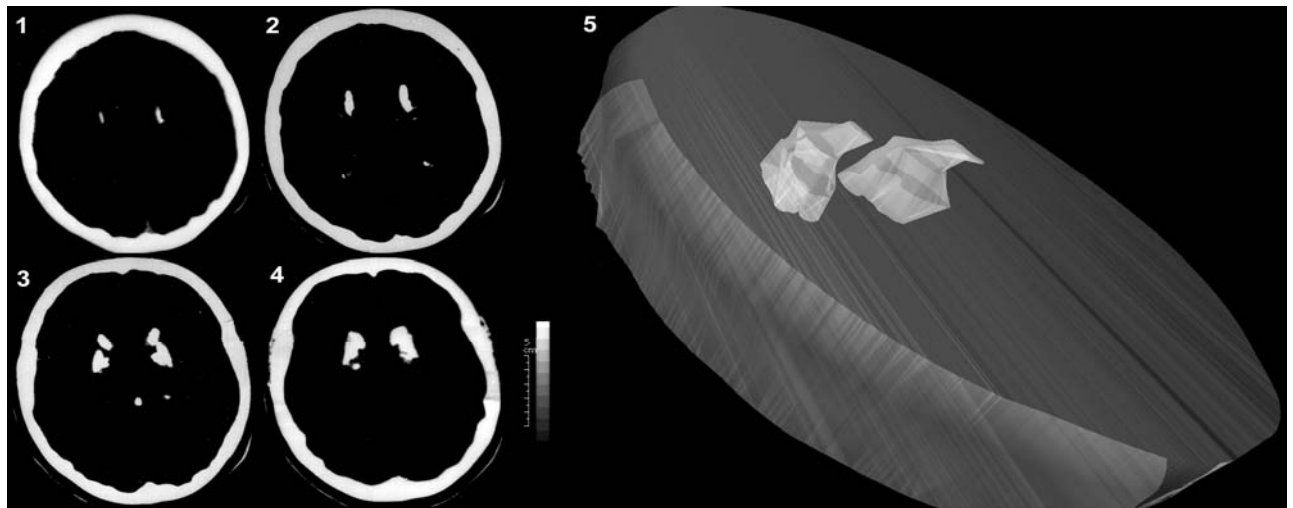


Figura 2. Imagens de tomografia computadorizada de crânio com calcificações evidentes em núcleos da base (1-4). Na imagem 5 pode-se ver a reprodução tridimensional das calcificações, realizada com o auxílio do software 3D-Doctor.

Já na figura 3 podemos ver o padrão de distribuição das calcificações cerebrais em cortes tomográficos de dois irmãos gêmeos brasileiros assintomáticos portadores da forma familiar das calcificações idiopáticas em núcleos da base do cérebro. Observamos as calcificações no cerebelo, núcleos da base e substância branca. Visualmente percebe-se como são semelhantes os formatos geométricos, o volume e a topografia anatômica dessas deposições de cálcio (Oliveira et al, 2008^b).

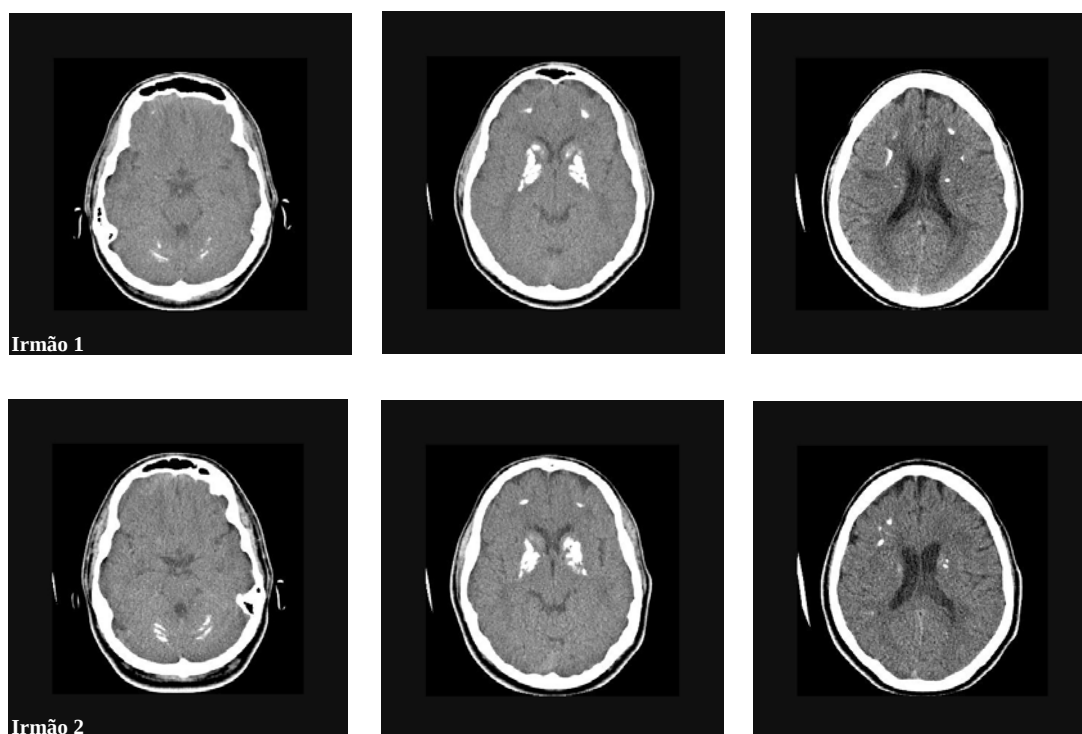


Figura 3. Imagem de dois irmãos gêmeos brasileiros onde se verificam cortes axiais, nos quais se observam as calcificações no cerebelo, núcleos da base e substância branca.

No entanto, estudos que quantificaram o volume total das calcificações usando métodos de análise digitalizadas das imagens de TCs sugerem uma quantidade significativamente maior de calcificações em pacientes sintomáticos quando comparados a indivíduos assintomáticos (Manyam et al, 2001).

2.5 - Estudos familiares e de biologia molecular:

A primeira descrição de uma família com DF, sem distúrbio metabólico associado, foi feita por Foley e colaboradores em 1951. Desde então várias famílias foram descritas (Sobrido et al, 2002^{a,b}, Tu et al, 1998; Langston et al, 1998; Geschwind et al, 1999; Tanabe et al, 2000; Terada et al, 2000; Brodaty et al, 2002; Sobrido-2002.Morgante-2002. Lhatoo-2003. Fujita-2003. Hishikawa et al, 2003; Oliveira et al, 2004; Manyam, 2005; Oliveira 2008^a; Oliveira 2008^b).

A maioria destas são formas autossômicas dominantes, mas de etiologia desconhecida. O primeiro locus associado com a DF foi localizado no braço longo do

cromossomo 14 (IBGC1) em uma grande genealogia Americana estudada por Geschwind et al (1999), do departamento de Neurologia da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA). O haplótipo mínimo comum e todos os afetados se estendia por 13.3 cM em uma região cromossômica localizada entre os marcadores D14S70 e D14S66. A diminuição da idade de manifestação dos primeiros sintomas sugere o fenômeno de antecipação. Uma outra genealogia, originalmente da Espanha, foi recentemente descrita como estando possivelmente ligada a este locus, estreitando a região candidata (IBGC1) para 10.9 cM (Oliveira et al, 2004).

A heterogeneidade clínica e genética é um fenômeno comum em vários transtornos neuropsiquiátricos e outras famílias com DF foram excluídas da região candidata no cromossomo 14, indicando uma possível heterogeneidade genética (Brodaty et al, 2002; Oliveira et al, 2004).

A região IBGC1 contém mais de 100 genes conhecidos e preditos. Além da doença de Fahr, há um grande interesse de descrever e compilar todas as mutações e *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) neste locus pois vários transtornos neuropsiquiátricos e de malformação neurológica são atribuídos à esta região (Heilig et al, 2003).

Nosso grupo identificou recentemente neste locus o gene TULIP 1, mas que foi excluído como causador da DF (Schwarzbraun et al, 2004). Outros genes candidatos e algumas mutações já caracterizadas continuam sendo triados nas famílias ligadas ao IBGC1 e foram recentemente descritos pelo nosso grupo (Oliveira et al, 2007).

A identificação de famílias com IBGC ligadas ao cromossomo 14q podem auxiliar a estreitar a região candidata para permitir uma busca mais eficaz de genes nestas famílias e eventualmente definir os mecanismos etiológicos desta rara forma de neurodegeneração focal, fornecendo dados sobre as diferentes vias que levam à

disfunção nos gânglios da base, tais como parkinsonismo, distonia e transtornos neuropsiquiátricos.

Além disso, esta análise pode auxiliar tanto na definição de métodos diagnósticos mais rápidos e eficazes como na melhor compreensão desta condição neuro-psiquiátrica, abrindo novas perspectivas para o tratamento baseado em evidências genéticas.

Outras famílias com DF foram excluídas da região candidata no cromossomo 14, indicando uma possível heterogeneidade genética. Uma família da Austrália foi posteriormente excluída do locus IBGC1. Esta apresentava 10 indivíduos com calcificações em núcleos da base, dois dos quais apresentavam sintomas de demência, parkinsonismo e transtorno de humor. Estes autores discutem se deveriam considerar cada um dos critérios clínicos associados com a doença separadamente, para diferenciar a DF de uma simples comorbidade. Um detalhe limitante é que alguns dos controles desta família eram jovens e eventualmente poderão vir a manifestar sintomas em um futuro próximo, mudando assim parte da análise e das conclusões (Brodaty et al, 2002).

Recentemente nosso grupo excluiu este mesmo locus em famílias da China, Canadá, Alemanha e Estados Unidos (Oliveira et al, 2004).

Uma outra família com DF, sem a realização de estudo de ligação, foi recentemente descrita e a análise patológica revelou depósitos de α -sinucleína em oligodendrócitos, no putamen e ponte. Esta é uma proteína solúvel envolvida em atrofia de sistemas múltiplos, doença de Parkinson e demência com corpos de Lewi e nesta família em particular o fenômeno de antecipação também parece ocorrer, de forma similar à primeira família ligada ao cromossomo 14. As idades de manifestação dos primeiros sintomas variavam de 54 a 10 anos de idade.

Os autores sugerem que a doença de Fahr possa ser também uma α -Sinucleinopatia, tal como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer e atrofia

múltipla sistêmica. Estudos adicionais sugerem também uma sobreposição do envolvimento da proteína TAU e componentes diferentes dos depósitos de β -amiloide, além de mudanças ateroscleróticas em pacientes com degeneração neurofibrilar difusa e calcificações (Fujita et al, 2003; Hishikawa et al, 2003; Lhatoo et al, 2003; Tanabe et al, 2000; Terada et al, 2001; Tu et al, 1998; Yokota et al, 2002).

Exames imuno-histoquímicos de calcificações intracranianas em pacientes com doença de Alzheimer, degeneração neurofibrilar difusa com calcificações, demência fronto-temporal e doença de Parkinson mostram depósitos de proteínas de matriz óssea não colagenosa, tais como osteocalcina, osteopontina, osteonectina e sialoproteína (Langston et al, 1998).

A heterogeneidade clínica e genética é um fenômeno comum em vários transtornos neuropsiquiátricos. Recentemente descrevemos heterogeneidade genética na DF, além de identificar uma família de origem espanhola possivelmente ligada ao locus IBGC1. Foram estudados quatro indivíduos afetados em três gerações desta genealogia, entre 8 e 63 anos de idade. As manifestações clínicas no indivíduo I-1 incluíam parkinsonismo, tremor, convulsões e alterações de comportamento, apesar dos sintomas serem sutis e de moderada intensidade. O indivíduo II-1, severamente afetado, apresentava bradicinesia, parkinsonismo, tremor, rigidez e lentificação psicomotora. Indivíduos II-4 e III-1 eram clinicamente assintomáticos. Os indivíduos I-2 e I-3 morreram aos 50 anos de idade, de doença cardiovascular e eram clinicamente assintomáticos. No entanto, I-2 era portador obrigatório (Oliveira et al, 2004).

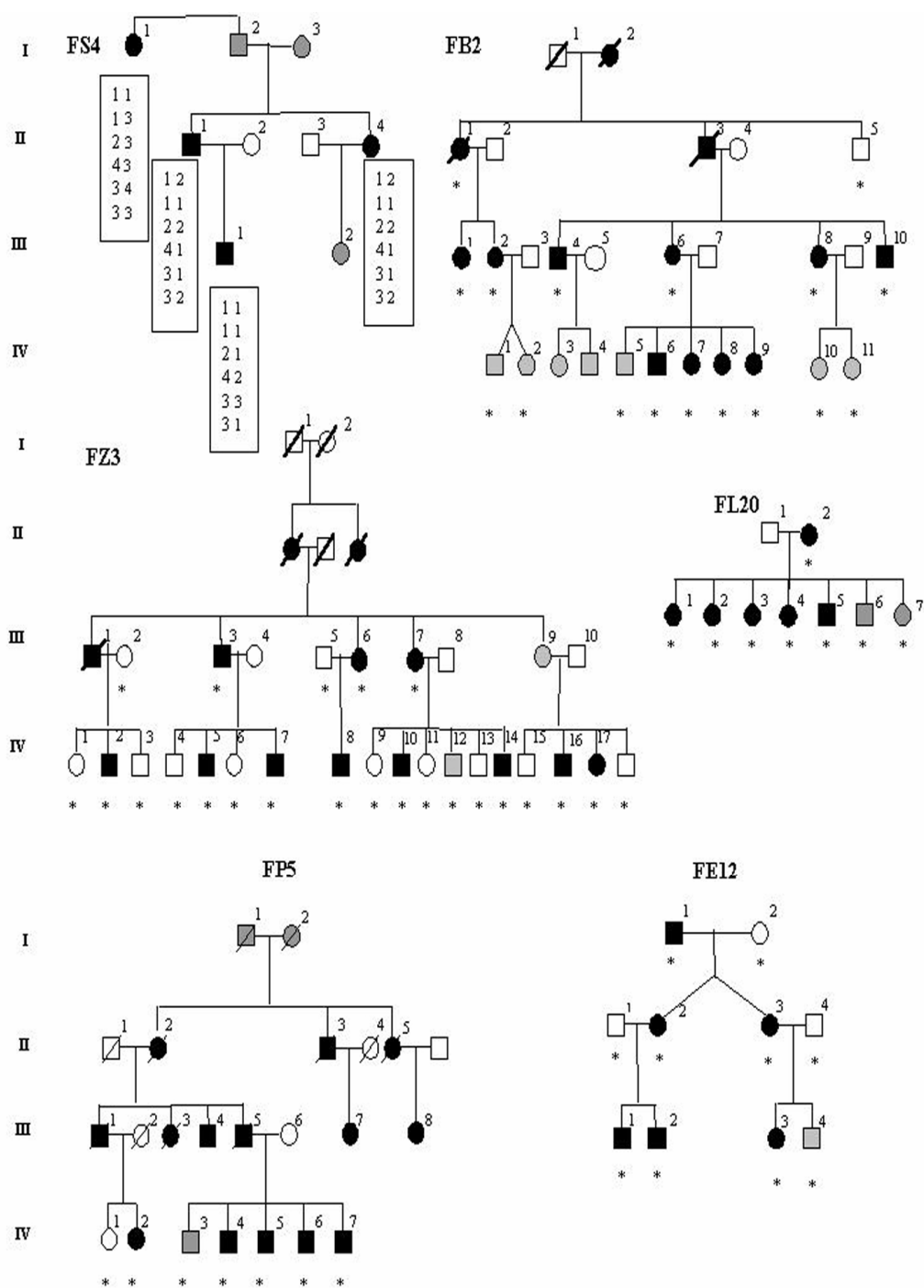


Figura 4. Imagem de heredogramas previamente estudados por nosso grupo, mostrando uma família ligada ao locus IBGC1(FS4) e as outras cinco excluídas desta região.

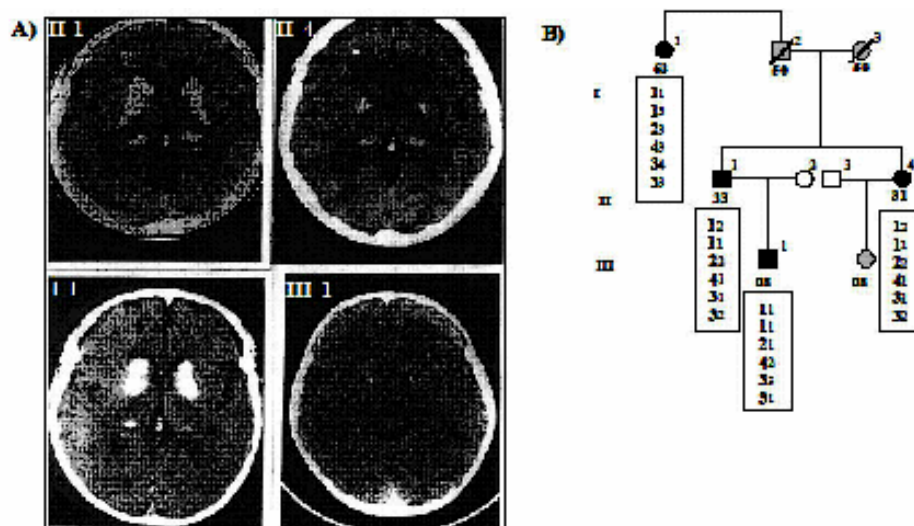


Figura 5. Detalhe da família espanhola ligada ao locus IBGC1 mostrando as tomografias computadorizadas dos 4 afetados.

3.0 Considerações finais

As doenças neurodegenerativas estão entre os principais problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo que a maioria delas apresenta um caráter crônico e progressivo associados a alta morbidade e mortalidade.

Há precários estudos brasileiros sobre a prevalência de calcificações de núcleos da base e isto justifica a necessidade de um estudo local sobre este fenômeno para estabelecer este parâmetro de neuroimagem, afim de servir como dado epidemiológico e referencial para estudos futuros sobre a relevância clínica destes achados.

4.0 Objetivos

Determinar a prevalência dos achados de calcificação em núcleos da base, através de estudo imaginológico com tomografia computadorizada de crânio em uma amostra proveniente da cidade do Recife.

5.0 Metodologia

Considerando as evidências atuais que indicam que os depósitos de cálcio em núcleos da base estejam presentes em cerca de 1% das TCs e que estejam relacionados

com sintomas neuropsiquiátricos comuns, é necessário definir esta prevalência também no Brasil.

No desenvolvimento deste trabalho, foram coletados laudos de tomografia computadorizada de crânio (TC), através de serviços de radiologia de hospitais públicos da cidade do Recife.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) (ver em anexo).

A tomografia computadorizada de crânio foi escolhida pela sua grande sensibilidade aos compostos de cálcio. Os exames foram realizados usando do protocolo axial transversal orientado no plano órbito-meatal com cortes de 3 mm na fossa posterior e 10 mm na região supratentorial. Todos os exames foram interpretados pelos radiologistas do Serviço.

A distribuição de achados imaginológicos foi estudada em relação às seguintes variáveis: sexo, faixa etária e origem institucional.

Quanto ao tamanho amostral, foi considerado que as calcificações dos núcleos da base são achados raros (cerca de 1% das TC de crânio). Verificamos a necessidade de avaliar cerca de 2000 laudos de TC, sendo esse número estimado através da colaboração do Departamento de Estatística de Universidade Federal de Pernambuco através do Programa Epi Info®.

A análise estatística do trabalho foi realizada com auxílio do Software SPSS for Windows® 15.0.

Nesse estudo estatístico avaliamos separadamente as variáveis independentes gênero e idade com a variável dependente achado, ou seja, calcificação. Utilizamos como parâmetros para a idade as faixas etárias pediátrica (até 20 anos incompletos), adulta (dos 20 anos completos até os 60 incompletos) e idosa (a partir de 60 anos completos), baseados na classificação etária adotada pela Organização Mundial de

Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde (OMS/OPAS) para países em desenvolvimento, categoria na qual o Brasil se enquadra.

Os testes realizados foram os Testes Chi-quadrados, compostos pelos testes Pearson Chi-quadrado, Teste Exato de Fisher e Razão de Probabilidade.

No tocante à faixa etária não foi feita restrição durante a seleção já que queríamos ter noção da distribuição das calcificações nos diferentes grupos etários.

Em referência a fatores de inclusão, foi suficiente ter realizado exame de tomografia computadorizada durante o período programado pelo estudo.

Não houve fatores de exclusão.

6.0 Resultados

Nossos resultados fundamentam-se na análise das tomografias computadorizadas de crânio realizadas nos serviços de Radiologia do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período de 01 ano decorrido entre 01 de maio de 2006 até 30 de abril de 2007. Adicionalmente, nosso estudo foi dividido em dois períodos de análise: um período entre maio de 2006 até outubro de 2006, e outro período de novembro de 2006 até abril de 2007, os quais foram comparados mutuamente para fins de validação estatística.

Em virtude de essas instituições apresentarem perfis distintos de atendimento hospitalar, principalmente no que concerne à faixa etária atendida, consideramos os resultados separadamente.

- ***IMIP - Os dados são apresentados nas tabelas 1, 2 e 3 -***

Nossa amostra foi de 1566 exames, sendo 689 do sexo masculino e 877 do sexo feminino. Encontramos através de média, uma idade média da população estudada de 34 anos com um desvio-padrão de 25. Os extremos de idade encontrados foram 0 e 102 anos.

Desses 1566 pacientes, 35 apresentaram calcificações em núcleos da base do cérebro, dos quais 22 eram mulheres e 13 homens. A média de idade dos pacientes com calcificações foi de 47 anos, com um desvio-padrão de mais ou menos 28. Os extremos de idade foram 0 e 84 anos.

Baseado nesses dados, chegamos ao cálculo da prevalência das calcificações dos núcleos da base.

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{Número de achados de calcificações}}{\text{Número de integrantes da população estudada}} \times 100$$

A prevalência da população como um todo foi igual a 2,23%. A prevalência foi de 1,88% no sexo masculino e de 2,50% no sexo feminino.

Elaboramos um perfil de sexo e idade dos pacientes acometidos por calcificações nos núcleos da base. Os homens acometidos tiveram média de idade de 49 anos com desvio-padrão de mais ou menos 30. Os extremos de idade foram de 0 e 80 anos.

As mulheres tiveram média de idade de 47 anos, com desvio-padrão de 28. Os extremos de idade foram de 1 e 84 anos.

Vale ressaltar que dos 35 pacientes com achados, 9 se encontram na faixa etária pediátrica, 10 se encontram na faixa etária adulta e 16 se encontram na faixa etária geriátrica.

OBS.: Tabela 1. Resultados do IMIP – por sexo -

IMIP	Sexo feminino	Sexo masculino	Total
Número de tomografias	877	689	1566
Número de acometidos	22	13	35
Prevalência	2,50%	1,88%	2,23%
Média de idade dos acometidos	47 ± 28	49 ± 30	47 ± 28

Gráfico 1. Prevalência por sexo - IMIP

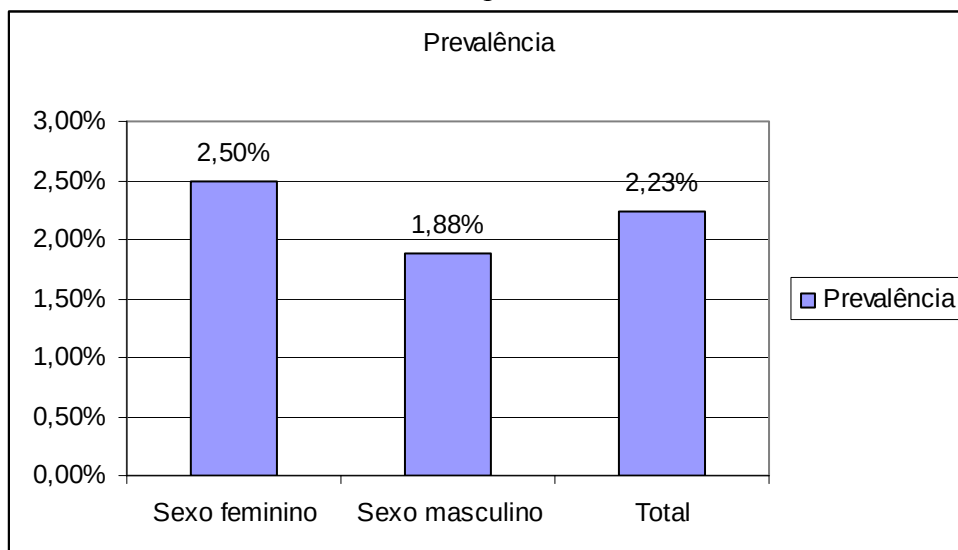
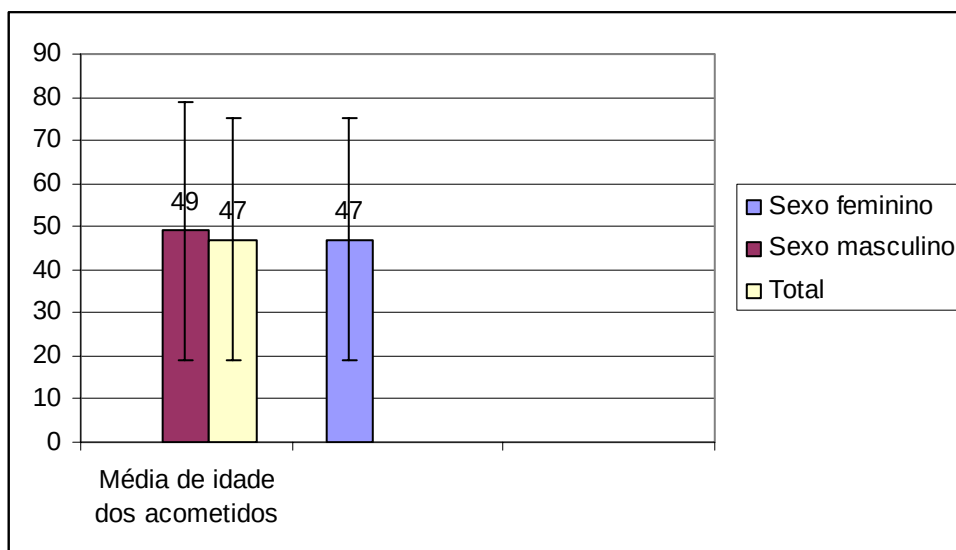


Gráfico 2. Média de idade dos acometidos no IMIP



OBS.: Tabela 2. Resultados do IMIP – por faixa etária -

<i>IMIP</i>	Faixa etária pediátrica	Adultos	Idosos	Total
Número de Tomografias	574	675	317	1566
Número de acometidos	9	10	16	35
Prevalência	1,56%	1,48%	5,04%	2,23%

Gráfico 3. Número de acometidos por faixa etária no IMIP

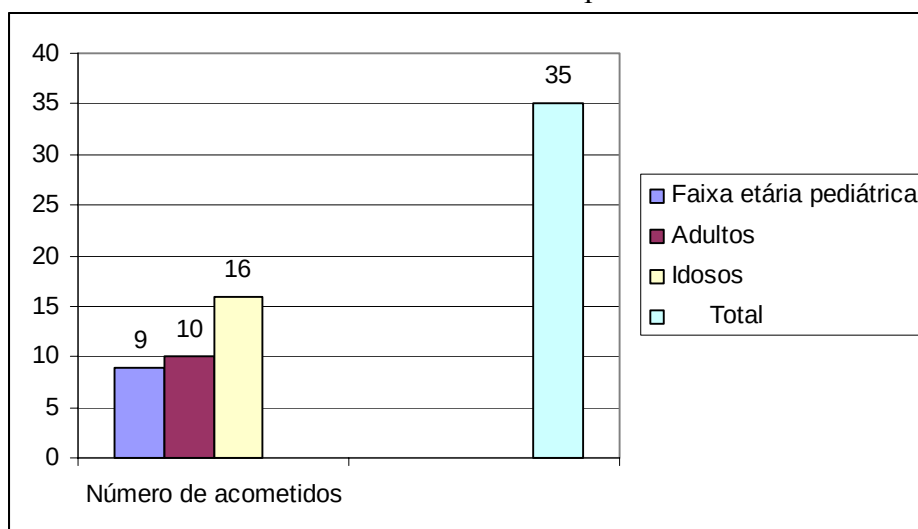
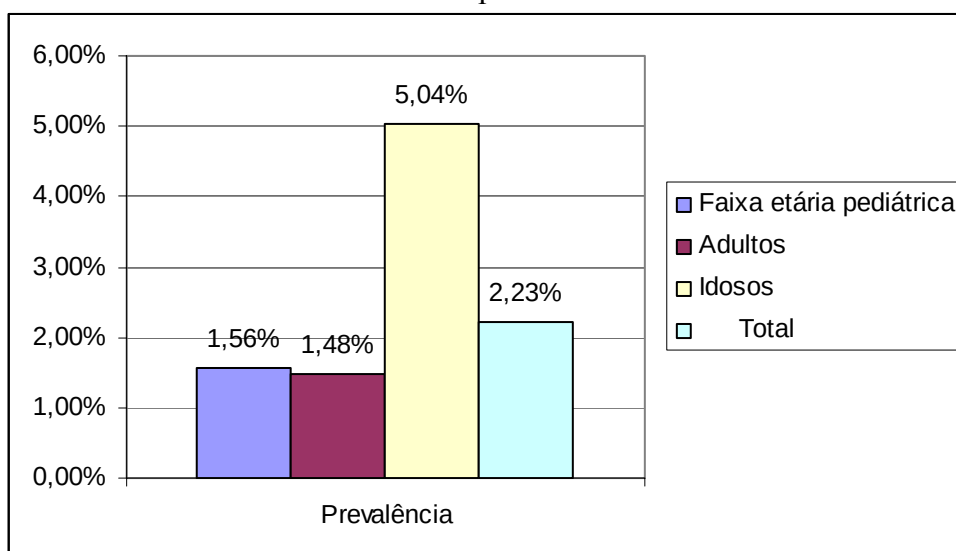


Gráfico 4. Prevalência por faixa etária no IMIP.



OBS.: Tabela 3. Listagem dos pacientes acometidos.

Paciente	Sexo	Idade
1	M	0
2	M	0
3	F	1
4	F	5
5	F	5
6	F	6
7	M	6
8	F	9
9	F	15
10	F	28
11	M	29
12	F	47
13	F	50
14	F	52

15	F	54
16	F	55
17	M	56
18	M	58
19	M	59
20	F	60
21	M	60
22	F	63
23	F	64
24	F	65
25	M	65
26	F	67
27	F	71
28	F	72
29	F	72
30	M	72
31	M	73
32	M	78
33	F	79
34	M	80
35	F	84

- **HC-UFPE - Os dados são apresentados nas tabelas 4, 5 e 6 -**

Nossa amostra foi de 332 exames, sendo 147 do sexo masculino e 185 do sexo feminino. Encontramos uma média de idade de 47 anos com desvio-padrão de 23. Os extremos de idade foram de 0 a 103 anos.

Desses 332 pacientes, 11 apresentaram calcificações em núcleos da base do cérebro, dos quais 8 eram mulheres e 3 homens. A média de idade foi de 58 anos, com desvio-padrão de 27. Os extremos de idade foram de 0 e 88 anos.

Da mesma forma que anteriormente, chegamos aos dados de prevalência e perfil de gênero e idade dos pacientes.

A prevalência da população como um todo foi de 3,31%. A Prevalência foi de 2,04% no sexo masculino e de 4,32% no sexo feminino.

Os homens acometidos tiveram média de idade de 57 anos, com desvio-padrão de 49anos.Os extremos de idade foram 0 e 88 anos.

As mulheres acometidas tiveram média de idade de 58 anos, com desvio-padrão de 18. Os extremos de idade foram de 24 e 78 anos.

Vale ressaltar que dos 11 pacientes com achados, 1 se situa na faixa etária pediátrica, 5 na faixa etária adulta e 5 na faixa etária geriátrica.

OBS.: Tabela 4. Resultados do HC-UFPE – por sexo

HC-UFPE	Sexo feminino	Sexo masculino	Total
Número de tomografias	185	147	332
Número de acometidos	8	3	11
Prevalência	4,32%	2,04%	3,31%
Média de idade dos acometidos	58 ± 18	57 ± 49	58 ± 27

Gráfico 5. Prevalência por sexo – HC-UFPE

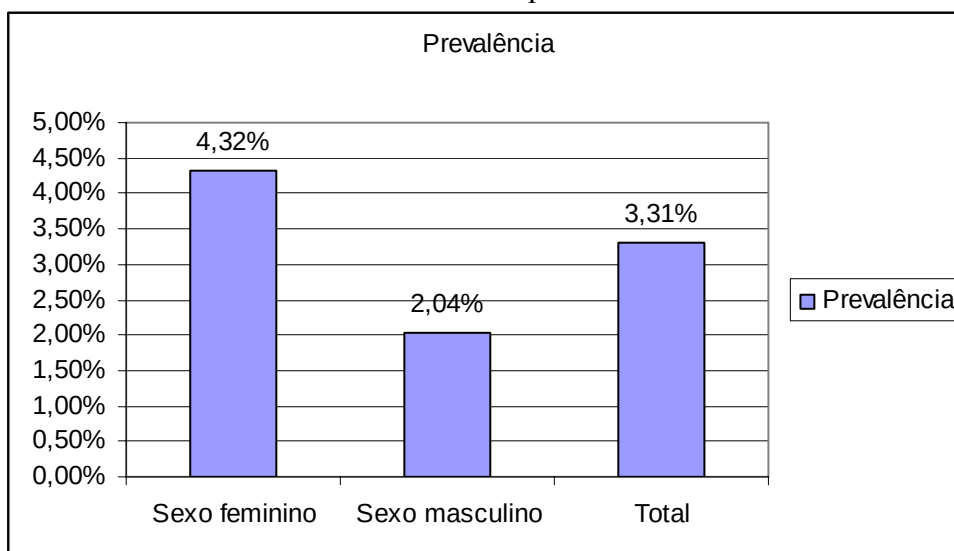
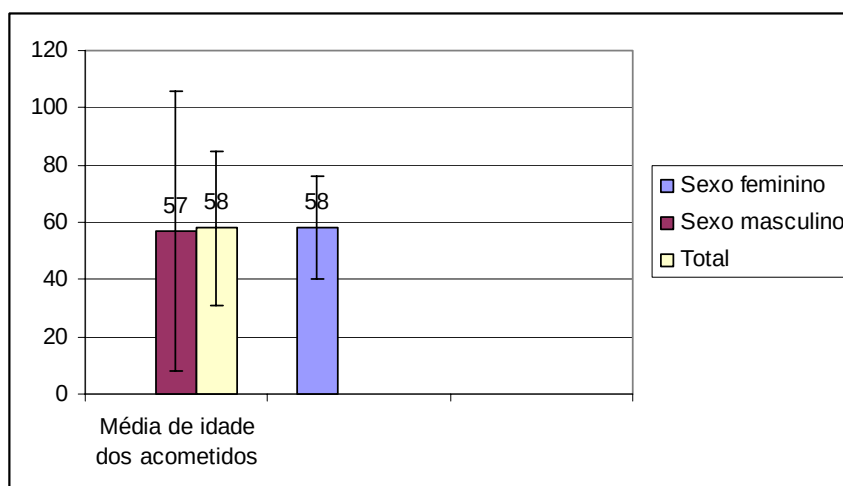


Gráfico 6. Média de idade dos acometidos no HC-UFPE.



OBS.: Tabela 5. Resultados do HC-UFPE - por faixa etária -

HC-UFPE	Faixa etária pediátrica	Adultos	Idosos	Total
Número de tomografias	43	183	106	332
Número de acometidos	1	5	5	11
Prevalência	2,32%	2,73%	4,71%	3,31%

Gráfico 7. Número de acometidos por faixa etária no HC-UFPE

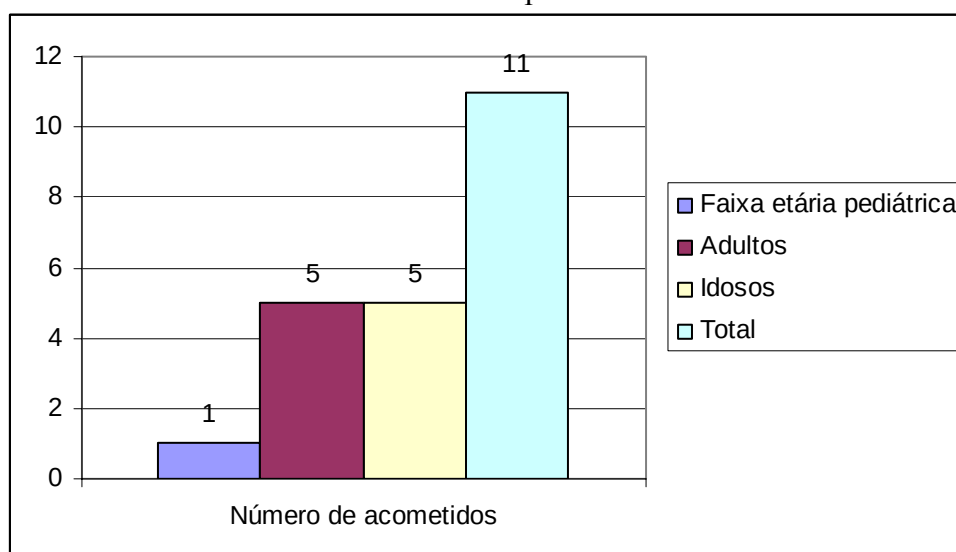
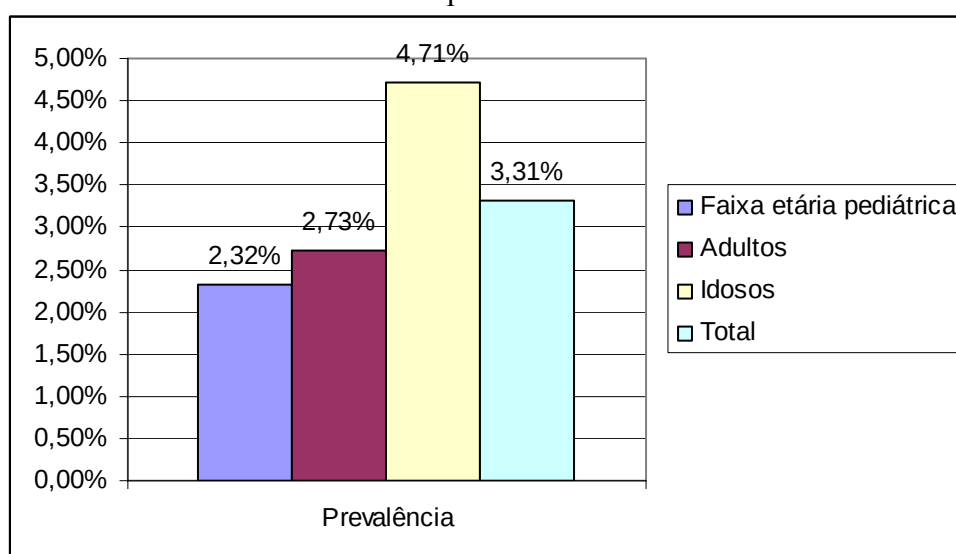


Gráfico 8. Prevalência por faixa etária no HC-UFPE.



OBS.: Tabela 6. Listagem dos pacientes acometidos.

Paciente	Sexo	Idade
1	M	0
2	F	24
3	F	52
4	F	52
5	F	54
6	F	55
7	F	75
8	F	76
9	F	78
10	M	83
11	M	88

IMIP + HC-UFPE

Nossa amostra foi de 1898 exames, sendo 836 do sexo masculino e 1062 do sexo feminino. Encontramos uma média de idade de 49 anos com desvio-padrão de 30. Os extremos de idade foram de 0 a 103 anos.

Desses 1898 pacientes, 46 apresentaram calcificações em núcleos da base do cérebro, dos quais 30 eram mulheres e 16 homens. A média de idade foi de 50 anos, com desvio-padrão de 35. Os extremos de idade foram de 0 e 88 anos.

Da mesma forma que anteriormente, chegamos aos dados de prevalência e perfil de gênero e idade dos pacientes.

A prevalência da população como um todo foi de 2,42%. A prevalência foi de 1,91% no sexo masculino e de 2,82% no sexo feminino.

Os homens acometidos tiveram média de idade de 50 anos, com desvio-padrão de 45 anos. Os extremos de idade foram 0 e 88 anos.

As mulheres acometidas tiveram média de idade de 50 anos, com desvio-padrão de 30. Os extremos de idade foram de 1 e 54 anos.

Vale ressaltar que dos 46 pacientes com achados, 10 se situa na faixa etária pediátrica, 15 na faixa etária adulta e 21 na faixa etária geriátrica.

OBS.: Tabela 7. Resultados do HC-UFPE e IMIP – por sexo

HC-UFPE+IMIP	Sexo feminino	Sexo masculino	Total
Número de tomografias	1062	836	1898
Número de acometidos	30	16	46
Prevalência	2,82%	1,92%	2,42%
Média de idade dos acometidos	50 ± 45	50 ± 30	50 ± 35

Gráfico 9. Prevalência por sexo – HC-UFPE e IMIP

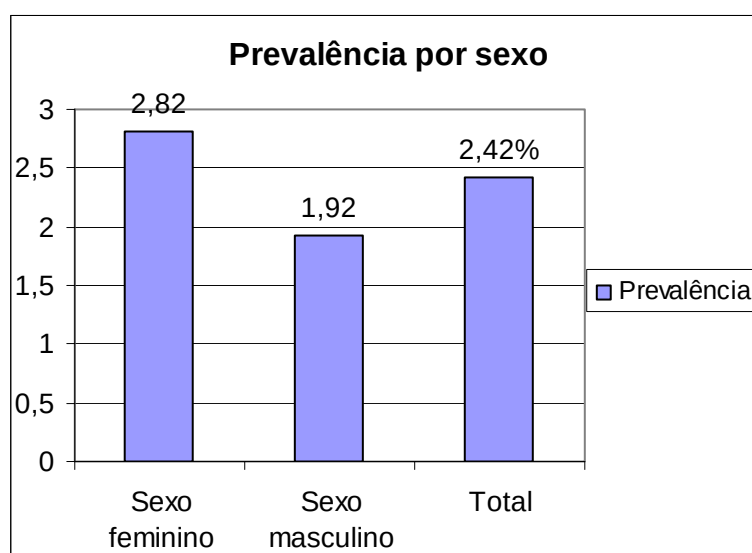
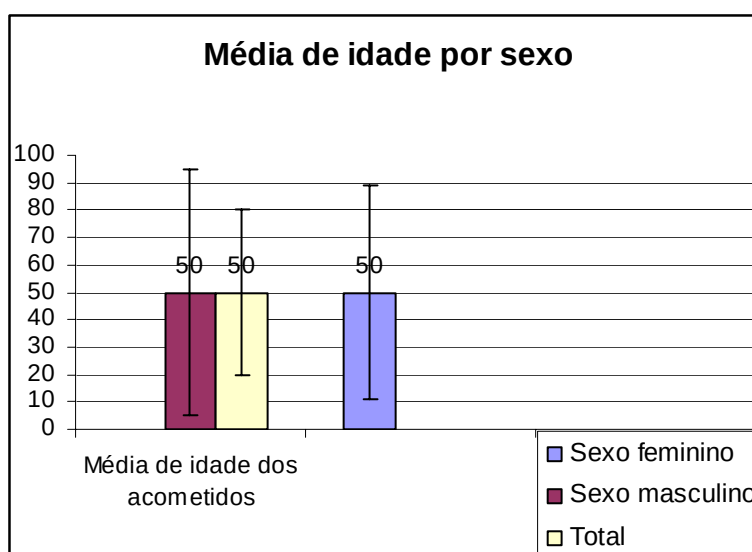


Gráfico 10. Média de idade dos acometidos no HC-UFPE e IMIP



OBS.: Tabela 8. Resultados do HC-UFPE e IMIP - por faixa etária -

HC-UFPE+IMIP	Faixa etária pediátrica	Adultos	Idosos	Total
Número de tomografias	617	858	423	1898
Número de acometidos	10	15	21	46
Prevalência	1,62%	1,74%	4,96%	2,42%

Gráfico 11. Número de acometidos por faixa etária no HC-UFPE e IMIP

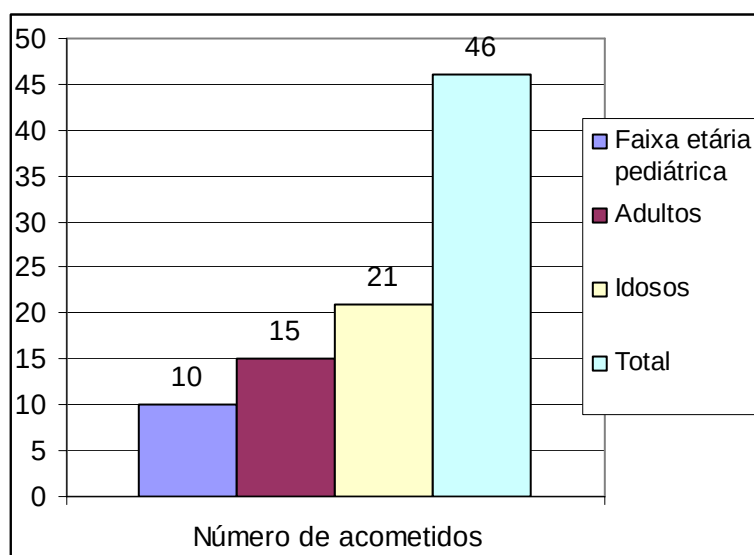
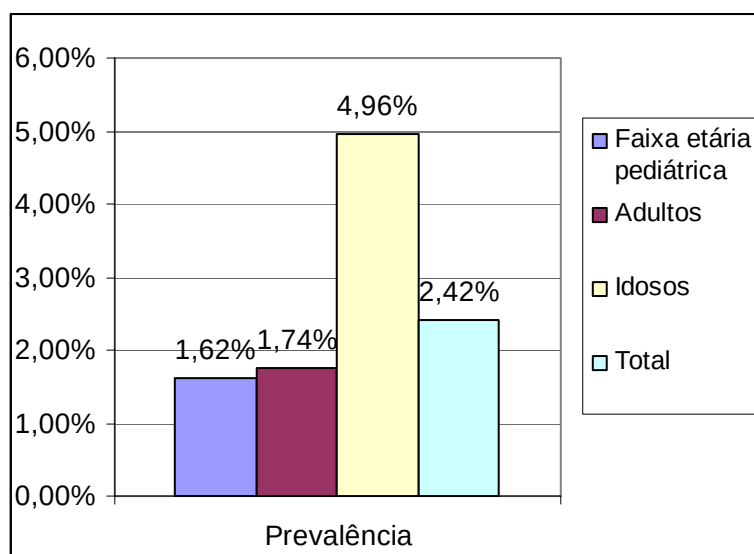


Gráfico 12. Prevalência por faixa etária no HC-UFPE e IMIP



OBS.: Tabela 9. Listagem dos pacientes acometidos.

Paciente	Sexo	Idade
1	M	0
2	M	0
3	M	0
4	F	1
5	F	5
6	F	5
7	F	6
8	M	6
9	F	9
10	F	15
11	F	24
12	F	28
13	M	29
14	F	47
15	F	50
16	F	52
17	F	52
18	F	52
19	F	54
20	F	54
21	F	55
22	F	55
23	M	56
24	M	58
25	M	59
26	F	60
27	M	60
28	F	63
29	F	64
30	F	65
31	M	65
32	F	67
33	F	71
34	F	72
35	F	72
36	M	72
37	M	73
38	F	75
39	F	76
40	F	78
41	M	78
42	F	79
43	M	80
44	M	83
45	F	84
46	M	88

Gráfico 13. Comparação da prevalência por sexo entre instituições.

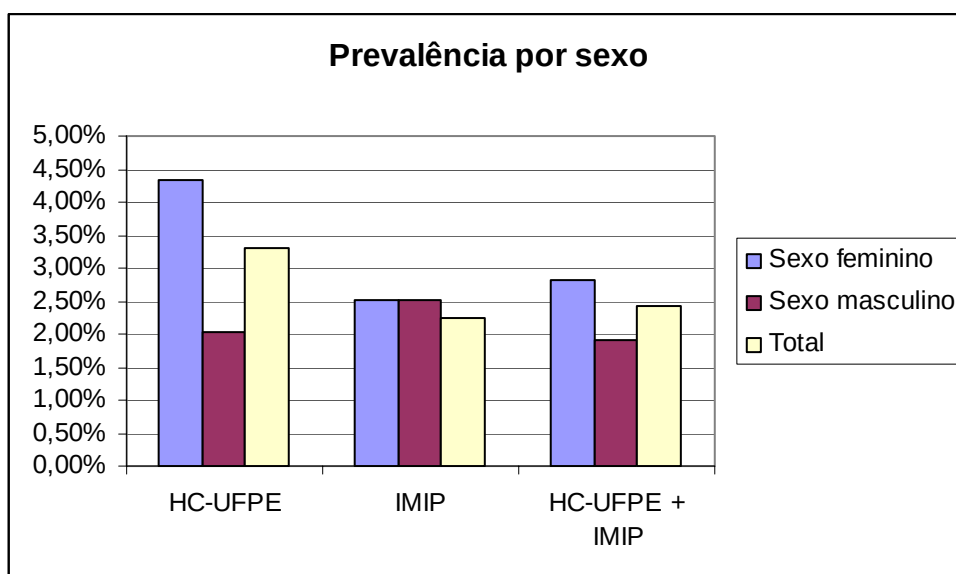
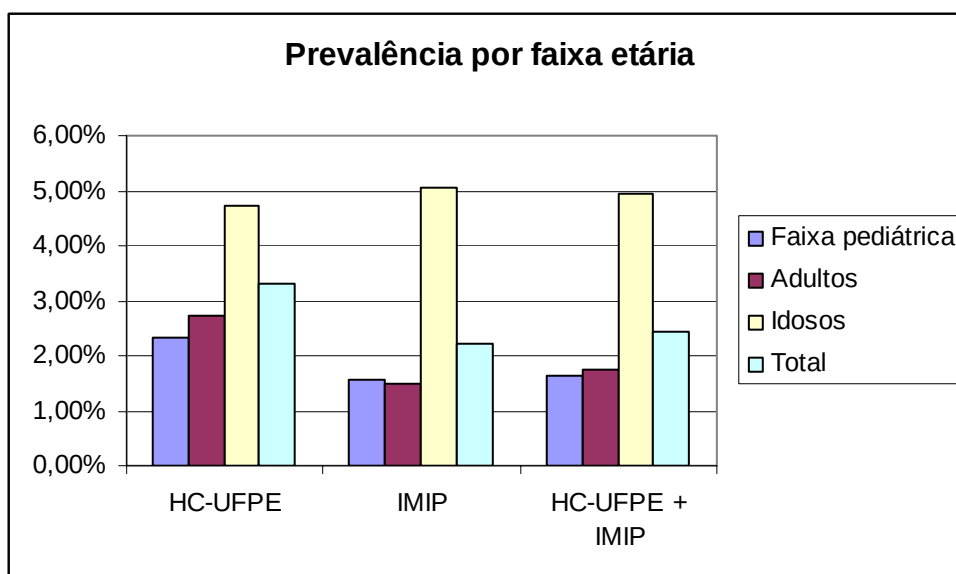


Gráfico 14. Comparação da prevalência por faixa etária entre instituições.



Como o desenho de nosso trabalho é um estudo transversal, podemos utilizar três instrumentos epidemiológicos que nos ajudarão a compreender nossos resultados (Rouquayrol, 2006):

1. **Determinação da prevalência**
2. **Determinação das razões de prevalência**
3. **Análise estatística**

6.1 Determinação da prevalência

Já abordada anteriormente.

6.2 Determinação das razões de prevalência (RP):

Definida como a razão entre as prevalências do achado em dois grupos quaisquer (X e Y). É um instrumento de comparação matemática absoluta entre dois valores e não demonstra poder de associação, portanto sem significância estatística.

$$\text{Razão de Prevalência} = \frac{\text{Prevalência no grupo X}}{\text{Prevalência no grupo Y}}$$

Quando $RP > 1$ constata-se que o grupo X apresenta prevalência de achados maior que o grupo Y. Quando $RP < 1$ constata-se que o grupo Y apresenta prevalência de achados maior que o grupo X. Se $RP = 1$, evidencia-se que ambos apresentam a mesma prevalência do achado. Em nosso trabalho encontramos o seguinte:

Prevalência encontrada por grupo no IMIP:

- Sexo feminino: 2,50%
- Sexo masculino: 1,88%
- Razão de prevalência (RP): $2,50/1,88 = 1,32$
- Logo, como $RP > 1$ encontramos em nosso estudo que a prevalência dos achados no sexo feminino é maior que no sexo masculino.

Prevalência encontrada por grupo no IMIP:

- Faixa etária pediátrica e adultos: 1,52%
- Idosos: 5,04%
- Razão de prevalência(RP): $1,52/5,04 = 0,30$
- Logo, como a $RP < 1$, temos que a prevalência dos achados na idade idosa é maior do que no restante das faixas etárias.

Prevalência encontrada por grupo no HC-UFPE:

- Sexo feminino: 4,32%
- Sexo masculino: 2,04%
- Razão de prevalência (RP): $4,32/2,04 = 2,11$
- Logo, como $RP > 1$ encontramos em nosso estudo que a prevalência dos achados no sexo feminino é maior que no sexo masculino.

Prevalência encontrada por grupo no HC-UFPE:

- Faixa etária pediátrica e adultos: 2,65%
- Idosos: 4,71%
- Razão de prevalência(RP): $2,65/4,71 = 0,56$
- Logo, como a $RP < 1$, temos que a prevalência dos achados na idade idosa é maior do que no restante das faixas etárias.

6.3 Análise estatística

Os resultados obtidos, tanto no IMIP quanto no HC-UFPE sugerem um predomínio dos achados de calcificações em núcleos da base do cérebro em grupos de pacientes idosos e do sexo feminino. No entanto, faz-se necessário estudar estatisticamente essa relação, o que fizemos posteriormente utilizando o programa SPSS 15.0 for Windows® sob orientação da Profª Cristina Raposo, do Departamento de Estatística do Centro de Ciências Exatas e da Natureza (CCEN) da Universidade Federal de Pernambuco.

Tomando como parâmetro internacional para significância estatística o valor de $p < 0,05$ temos que a aplicação dos testes demonstrou que a variável independente sexo não teve significância estatística ($p = 0,258$) na determinação da prevalência das calcificações, no entanto a variável idade foi estatisticamente significativa na determinação da prevalência das calcificações ($p = 0,01$).

7.0 Discussão:

Os depósitos minerais presentes no cérebro em inúmeras patologias ainda intrigam os pesquisadores pela heterogeneidade de morfologia e apresentação clínico-radiológica. As calcificações cerebrais, mais especificamente dos núcleos da base, também permanecem como achados de etiologias diversas e múltiplos significados, variando desde achados fisiológicos até implicações de grande morbidade.

O diagnóstico foi amplamente facilitado pela imagiologia moderna, apresentando sensibilidade notável.

No entanto, ainda carecem elucidações a respeito da etiologia, transmissão genética, patogênese, manifestações e implicações clínicas, além de tratamento.

A literatura mundial já possui dados abrangentes de abordagem populacional e séries de casos que ampliaram a nossa visão sobre o assunto. Muitos trabalhos clássicos já nos deram alicerce para compreender a distribuição das calcificações na população e avançaram bastante na compreensão de sua patogenia e manifestações clínicas. Para exemplificar, temos que 19.080 TCs analisadas em três grandes estudos internacionais mostraram a distribuição de calcificações cerebrais e a prevalência das calcificações em núcleos da base, especificamente. Esses estudos também evidenciaram ausência de associação da prevalência das calcificações com um hemisfério em particular e determinaram a associação desses achados com a idade dos pacientes, especificamente acima dos 50 anos. Outros estudos abordaram o funcionamento do cérebro através de Ressonância Magnética Nuclear e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e evidenciaram redução metabólica nas regiões afetadas (Manyam et al, 2005; Hempel et al, 2001).

A literatura nacional ainda é pobre em estudos populacionais e casos relatados que exponham uma realidade abrangente.

Em um estudo nacional, 3662 TCs realizadas em um Hospital Geral e Maternidade de Campinas foram analisadas e encontrou-se calcificações de núcleos da base em 25 pacientes, dos quais 12 eram homens e 13 eram mulheres, o que representou uma prevalência de 0,68%. A média de idade dos pacientes acometidos foi de 57 anos, sendo a média no sexo masculino de 65 anos e no sexo feminino, 49 anos. Também foram relacionadas para cada paciente as manifestações clínicas presentes no momento do achado das calcificações. Esse estudo relacionou manifestações neurológicas pouco específicas, como cefaléia, quadro demencial, retinite, acidente vascular isquêmico, síndrome de Cushing, confusão mental e outros sintomas ligados ao achado das calcificações (Tedrus et al, 2006).

Em outro estudo nacional, alterações neurocomportamentais foram observadas em paciente com Doença de Fahr exibindo movimentos estereotipados, depressão crônica, tiques motores entre outros (Kümmer et al, 2006).

Portanto, os achados de nosso estudo, mesmo que ainda limitados, dão robustez à literatura nacional e embasam preliminarmente uma série de indagações que serão alvos de estudos vindouros.

O fato de só a variável idade ter se mostrado como significativamente ligada à uma maior prevalência de calcificações corrobora a noção atual de que as calcificações podem estar refletindo um processo degenerativo ligado ao envelhecimento, provavelmente à morte neuronal. Nesse processo, podem estar presentes quadros inflamatórias locais e apoptose celular neuronal.

O fato de mulheres terem sido também mais afetadas pelas calcificações, mesmo esta diferença não tendo sido estatisticamente significativa, também nos estimula a aumentar a nossa amostra em um estudo posterior, já que pequenas diferenças quantitativas eventualmente só se mostram estatisticamente significativas com amostragens bem maiores.

Devido à nossa proposta inicial ter se limitado à avaliação da prevalência, não nos detivemos neste momento em relacionar os achados das calcificações com o diagnóstico do paciente. Portanto ficamos impedidos de fazer maiores especulações sobre a relação causa-efeito da formação destes depósitos.

O desenho de nosso estudo, sendo transversal, também nos limita a estabelecer uma relação forte causa-efeito. Isto, no entanto, nos estimula a dar continuidade a este trabalho, no sentido de explorar a relação etiológica com os achados imaginológicos desta população previamente estudada.

Evidências recentes de calcificações semelhantes em irmãos gêmeos idênticos também nos dão subsídio para tentar ampliar essa compreensão e estabelecer um paralelo da herança genética dos padrões de forma e dimensões das calcificações, elucidando ainda mais a gênese desses achados.

8.0 Conclusão:

1) A prevalência encontrada para as calcificações em núcleos da base na população estudada neste trabalho foi de 2,42%, sendo a do HC-UFPE de 3,31% e a do IMIP de 2,23%, apresentando variações entre o sexo, faixa etária e origem institucional dos pacientes avaliados. Ela está de acordo com a literatura mundial, que situa os valores destes achados como estando presentes em cerca de 1 a 2 % de TCs. Isto sugere que estes achados se distribuem de uma maneira aparentemente universal na população humana, sem aparentes influências étnicas.

2) Apesar de estarem presentes também na população pediátrica, as calcificações em núcleos da base estão relacionadas ao processo do envelhecimento, estando significativamente mais presentes neste grupo quando comparados aos outros grupos etários.

3) Não há influência significativa da variável sexo na diferença de distribuição das calcificações.

9.0 Referências:

- 1) Almeida OP, Dratcu L, Laranjeira R. Manual de Psiquiatria. 1ª edição. Editora Guanabara Koogan, 1996.
- 2) Baba Y, Broderick D, Uitti B, Hutton M, Wszolek Z. Heredofamilial Brain Calcinosis Syndrome. Mayo Clin Proc. 2005;80:641-651.
- 3) Bond J, Roberts E, Springell K, Lizarraga SB, Scott S, Higgins J, Hampshire DJ, Morrison EE, Leal GF, Silva EO, Costa SM, Baralle D, Raponi M, Karbani G, Rashid Y, Jafri H, Bennett C, Corry P, Walsh CA, Woods CG. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. Nat Genet. 2005 ;37(4):353-5.
- 4) Brodaty H, Mitchell P, Luscombe G, Kwok JJ, Badenhop RF, McKenzie R, Schofield PR. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) without neurological, cognitive and psychiatric symptoms is not linked to the IBGC1 locus on chromosome 14q. Hum Genet 2002; 110:8-14.
- 4) Costanzo LS. Fisiologia. 2ª edição. Elsevier Editora, 2004.
- 5) Doretto D. Fisiopatologia Clínica do Sistema Nervoso: Fundamentos da Semiologia. 2ª edição. Editora Atheneu, 2001.
- 6) Faria AV, Pereira IC, Nanni L. Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. Arq Neuropsiquiatr 2004;62:789-792.
- 7) Fujita D, Terada S, Ishizu H, Yokota O, Nakashima H, Ishihara T, Kuroda S. Immunohistochemical examination on intracranial calcification in neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol (Berl). 2003 ;105(3):259-64.

8) Geschwind DH, Loginov M, Stern JM.: Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet* 1999; 65:764-72.

9) Heilig R, Eckenberg R, Petit JL, Fonknechten N, Da Silva C, Cattolico L, Levy M, Barbe V, de Berardinis V, Ureta-Vidal A, Pelletier E, Vico V, Anthouard V, Rowen L, Madan A, Qin S, Sun H, Du H, Pepin K, Artiguenave F, Robert C, Cruaud C, Bruls T, Jaillon O, Friedlander L, Samson G, Brottier P, Cure S, Segurens B, Aniere F, Samain S, Crespeau H, Abbasi N, Aiach N, Boscus D, Dickhoff R, Dors M, Dubois I, Friedman C, Gouyvenoux M, James R, Madan A, Mairey-Estrada B, Mangenot S, Martins N, Menard M, Oztas S, Ratcliffe A, Shaffer T, Trask B, Vacherie B, Bellemere C, Belser C, Besnard-Gonnet M, Bartol-Mavel D, Boutard M, Briez-Silla S, Combette S, Dufosse-Laurent V, Ferron C, Lechaplais C, Louesse C, Muselet D, Magdelenat G, Pateau E, Petit E, Sirvain-Trukniewicz P, Trybou A, Vega-Czarny N, Bataille E, Bluet E, Bordelais I, Dubois M, Dumont C, Guerin T, Haffray S, Hammadi R, Muanga J, Pellouin V, Robert D, Wunderle E, Gauguier G, Roy A, Sainte-Marthe L, Verdier J, Verdier-Discala C, Hillier L, Fulton L, McPherson J, Matsuda F, Wilson R, Scarpelli C, Gyapay G, Wincker P, Saurin W, Quetier F, Waterston R, Hood L, Weissenbach J. 2003. The DNA sequence and analysis of human chromosome 14. *Nature* 421: 601-7.

10) Hempel A, Henze M, Berghoff C, Garcia N, Ody R, Schroder J. PET findings and neuropsychological deficits in a case of Fahr's disease. *Psychiatry Res* 2001; 108(2): 133-40.

- 11) Hishikawa N, Hashizume Y, Ujihira N, Okada Y, Yoshida M, Sobue G. Alpha-synuclein-positive structures in association with diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29(3):280-7.
- 12) Kobari M, Nogawa S, Sugimoto Y, Fukuuchi Y. Familial idiopathic brain calcification with autosomal dominant inheritance. *Neurology* 1997; 48(3):645-9.
- 13) Kummer A, de Castro M, Caramelli P, Cardoso F, Teixeira AL. [Severe behavioral changes in a patient with Fahr's disease] *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 ;64(3A):645-9.
- 14) Langston JW, Sastry S, Chan P, Forno LS, Bolin LM, Di Monte DA. Novel alpha-synuclein-immunoreactive proteins in brain samples from the Contursi kindred, Parkinson's, and Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1998; 154(2):684-90.
- 15) Lhatoo SD, Perunovic B, Love S, Houlden H, Campbell MJ. Familial idiopathic brain calcification—A new and familial alpha-synucleinopathy? *Eur Neurol* 2003; 49:223-6.
- 16) Lundy-Ekman L. *Neurociência: Fundamentos para a Reabilitação*. 2ª edição. Elsevier Editora, 2004.
- 17) Machado ABM. *Neuroanatomia funcional*. 2ª edição. Editora Atheneu, 1999.
- 18) Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord*. 2001; 16(2):258-64.

19) Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. Parkinsonism Relat Disord. 2005; 11(2):73-80.

20) Morishima T, Morita M, Kato T, Hoshino Y, Kimura H. Natural killer cell proliferation and circulating cytokines in patients with bilateral basal ganglia calcification. Eur J Neurol. 2002; 9(5):521-5.

21) Morita M, Tsuge I, Matsuoka H, Ito Y, Itosu T, Yamamoto M, Morishima T. Calcification in the basal ganglia with chronic active Epstein-Barr virus infection. Neurology 1998; 50:1485-8.

22) Ogi S, Fukumitsu N, Tsuchida D, Uchiyama M, Mori Y, Matsui K. Imaging of bilateral striopallidodentate calcinosis. Clin Nucl Med 2002;27(10):721

23) Oliveira JRM^a, Lemos RR. Linkage studies in familial Idiopathic basal Ganglia Calcification ("Fahr's Disease"): Separating the tares from the wheat. American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Disorders). In Press. 2008.

24) Oliveira JRM^b, Lima Filho JL, 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. In Press. 2008.

- 25) Oliveira JRM^c, Silva EB, Oliveira MF, Castelletti CHM, Lima Filho JL. The Clinical penetrance of Idiopathic Basal Ganglia Calcification (“Fahr’s Disease”). *Neurobiologia*. In Press. 2008.
- 26) Oliveira JRM, Spiteri E, Sobrido MJ, Hopfer S, Klepper J, Voit, T, Gilbert J, Wszoleck Z K, Calne DB, Stoessl AJ, Hutton M, Manyam BV, Boller F, Baquero M, Geschwind D. Genetic heterogeneity in Familial Idiopathic basal Ganglia Calcification (“Fahr’s disease”). *Neurology* 2004, 63; 2165-2167.
- 27) Oliveira JRM, Sobrido MJ, Spiteri E, Hopfer S, Meroni G, Petek E, Baquero M, Geschwind D. Analysis of Candidate Genes at the IBGC1 Locus Associated with Idiopathic Basal Ganglia Calcification (“Fahr’s Disease”). *Journal of Molecular Neuroscience* 2007, 33 (2); 151-154.
- 28) Rouquayrol MZ, Almeida N. *Introdução à Epidemiologia*. 4^a edição. Editora Guanabara Koogan, 2006.
- 29) Sato Y. Basal ganglia calcifications in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10(1):96-102.
- 30) Schwarzbraun T, Vincent JB, Schumacher A, et al. Cloning, genomic structure, and expression profiles of TULIP1 (GARNL1), a brain-expressed candidate gene for 14q13-linked neurological phenotypes, and its murine homologue. *Genomics* (2004) 84(3):577-86.

- 31) Smits MG, Gabreels FJ, Froeling PG, de Abreu RA, Thijssen HO, Renier WO. Calcium-phosphate metabolism in autosomal recessive idiopathic strio-pallido-dentate calcinosis and Cockayne's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1983;85(3):145-53.
- 32) Sobrido MJ^a, Geschwind DH. 2002. Genetics of familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC). In: Pulst S-M, editor. *Genetics of Movement Disorders*. San Diego: Academic Press. p 443-448.
- 33) Sobrido MJ^b, Hopfer S, Geschwind DH. 2002. Idiopathic basal ganglia calcification. *GeneReviews: Genetic Disease Online Reviews*. :www.geneclinics.org.
- 34) Tanabe Y, Ishizu H, Ishiguro K, Itoh N, Terada S, Haraguchi T, Kawai K, Kuroda S. Tau pathology in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC): biochemical and immunohistochemical investigation. *Neuroreport* 2000; 11(11): 2473-7.
- 35) Tedrus GMAS, Fonseca LC, Nogueira Júnior, E. Calcificação nos núcleos da base na tomografia computadorizada. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(1):104-107.
- 36) Terada S, Ishizu H, Tanabe Y, Takehisa Y, Haraguchi T, Hamaya K, Nose S, Sudo K, Kuroda S. Plaque-like structures and arteriosclerotic changes in "diffuse neurofibrillary tangles with calcification" (DNTC). *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;102(6):597-603.
- 37) Tu PH, Galvin JE, Baba M, Giasson B, Tomita T, Leight S, Nakajo S, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Lee VM. Glial cytoplasmic inclusions in white matter

oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein.
Ann Neurol 1998; 44(3):415-22.

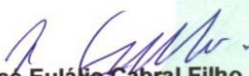
38) Yokota O, Terada S, Ishizu H, Tsuchiya K, Kitamura Y, Ikeda K, Ueda K, Kuroda S. NACP/alpha-synuclein immunoreactivity in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC). Acta Neuropathol (Berl) 2002; 104(4):333-41.

Anexos

DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa nº 1167, intitulado “**Estudo imaginológico da prevalência de calcificações em gânglios da base**”, apresentado pelo Pesquisador **Edison de Barros e Silva** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 08 de maio de 2008.

Recife, 09 de maio de 2008.



Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

Case report

The clinical penetrance of Idiopathic Basal Ganglia Calcification (“Fahr’s Disease”).

A penetração clínica das calcificações idiopáticas em núcleos da base (“Doença de Fahr”).

Oliveira JRM^{1,2}, Silva EB¹, Oliveira MF¹, Castelletti CHM², Lima Filho JL²

1- Department of Neuropsychiatry, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco – Brazil

2- Keizo Asami laboratory (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco – Brazil.

Abstract

Idiopathic basal ganglia calcification (IBGC, also known by “Fahr’s disease”) is a heterogeneous neuropsychiatric condition characterized by basal ganglia and extra-basal ganglia brain calcifications detected by computerized tomography (CT) and clinically manifested mainly by parkinsonism, but often presenting psychosis and affective symptoms. There is a current debate about the real clinical implications of IBGC and the nosology of this phenotype. In order to define the threshold between the minimal calcification deposits and the clinical symptoms is important to study and report asymptomatic patients with extensive deposits. This article reports the clinical case of a 40 years old woman with extensive calcification in basal ganglia and thalamus, presently asymptomatic, non medicated and totally functional, working in a highly demanding job as an executive secretary at a multinational company in Brazil. We conclude that it is necessary to consider two levels of penetrance in IBGC; the penetrance for the calcification formations and the penetrance for the clinical manifestation.

Key words: Idiopathic basal Gânglia Calcification, IBGC, Fahr’s Disease, computerized tomography

Resumo

A Calcificação idiopática em núcleos da base (CINB), também conhecida como “doença de Fahr”, é um transtorno neuropsiquiátrico heterogêneo que se caracteriza por calcificações detectadas com tomografia computadorizada (TC) e clinicamente manifesta através de parkinsonismo, mas freqüentemente apresentando psicose e sintomas afetivos. Há um debate atual sobre a real implicância clínica das CINB e acerca da nosologia deste fenótipo. No intuito de estudar a definição dos limites entre a quantidade mínima de calcificações cerebrais suficiente para o desencadeamento de manifestações clínicas, é importante relatar casos de pacientes assintomáticos e com depósitos extensos. Este artigo relata o caso clínico de uma mulher de 40 anos de idade, com extensas calcificações em núcleos da base e tálamo e que se apresenta atualmente assintomática, não medicada e totalmente funcional, trabalhando como secretária executiva de uma multinacional no Brasil. Concluimos que é necessário considerar dois níveis de penetrância para a CINB, a penetrância para a formação de calcificações e outra para a manifestação clínica.

Palavras chave: Calcificações idiopáticas em núcleos da base, CINB, “Doença de Fahr”, tomografia computadorizada.

Case report

Idiopathic basal ganglia calcification (IBGC, also known by “Fahr’s disease”) is a heterogeneous neuropsychiatric condition characterized by basal ganglia and extra-basal ganglia brain calcifications detected by computerized tomography (CT) and clinically manifested mainly by parkinsonism, but often presenting psychosis and affective symptoms.¹

There is a current debate about the real clinical implications of IBGC and the nosology of this phenotype.²

Calcifications and clinical symptoms are not always present simultaneously but previous studies measuring the total volume of calcification using an Electronic Planimeter and Coordinate Digitizer suggest a significantly greater amount of calcification in symptomatic patients compared to asymptomatic subjects.³

Oliveira et al (2004) found around 40% of clinically asymptomatic subjects, among 47 patients with calcifications, from 6 different pedigrees. The youngest subject of that study was 8 years old, already presenting small punctate calcifications but no clinical symptoms. This suggests that the calcifications might deposit progressively during several decades before triggering the symptoms.⁴

In order to define the threshold between the minimal calcification deposits and the clinical symptoms is important to study and report asymptomatic patients with extensive deposits.

This article reports the clinical case of a 40 years old woman with extensive calcification in basal ganglia and thalamus, presently asymptomatic, non medicated and totally functional, working in a highly demanding job as an executive secretary at a multinational company in Brazil.

The calcifications were detected when she was 33 years old, during a neurological investigation for repetitive and intense headache episodes. By that time she was also presenting affective symptoms of mild intensity and taking a phytotherapeutic medication for anxiety and over the counter analgesics to self manage the headache symptoms. Complementary exams excluded metabolic causes of basal ganglia calcifications.

The computerized tomography was performed to better investigate the symptoms and an extensive area of calcification was detected at the basal ganglia and thalamus. The figure 1 shows images generated when the patient was 37 years old and presents calcifications with the tri-dimensional structure, generated by the 3-D Doctor software, suggesting a pattern of deposition that follows the caudal portion of the caudate nucleus towards the occipital pole, with right and left volumes of 4451.282004 mm³ and 4923.708951 mm³, respectively (See figure 1).

She started taking 75 mg of amitriptyline daily during 3 months, with good clinical response in both mood and headache symptoms, but discontinued the treatment by her own initiative.

The symptoms never prevented her from working or taking care of her family.

During that period she was taking oral contraceptive, which is widely known as causing headache as a side-effect.⁵

After three years of follow up she is asymptomatic and without any medication.

Her case raises several questions about the clinical penetrance of IBGC, an issue already addressed in other movement impairing disorders such as primary torsion disease and Huntington Disease.⁶

We conclude that it is necessary to consider two levels of penetrance in IBGC; the penetrance for the calcification formations and the penetrance for the clinical manifestation.

A crucial steps towards the definition of this issue will the identification of a gene or genes involved in IBGC and the search for genetics markers related to IBGC is currently defining genetic candidates for this complex neuropsychiatric condition and will be determinant for the definition of its physiopathology.^{1, 4, 7}

References:

- 1) Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). Am J Hum Genet. 1999;65(3):764-72.
- 2)Manyam BV. What is and what is not “Fahr's disease”. Parkinsonism Relat Disord 2005 ;11(2):73-80.
- 3) Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. Mov Disord. 2001;16(2):258-64.
- 4) Oliveira JRM, Spiteri E, Sobrido MJ et al. Genetic heterogeneity in Familial Idiopathic basal Ganglia Calcification (Fahr's disease). Neurology 2004; 63: 2165-2167.

5) Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2006;20(2):125-41.

6) Eidelberg D. Brain networks and clinical penetrance : lessons from hyperkinetic movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 471-474.

7) Oliveira JRM, Sobrido MJ, Spiteri E et al. Analysis of Candidate Genes at the IBGC1 Locus Associated with Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr's Disease). *Journal of Molecular Neuroscience* 2007; 33: 151-154.

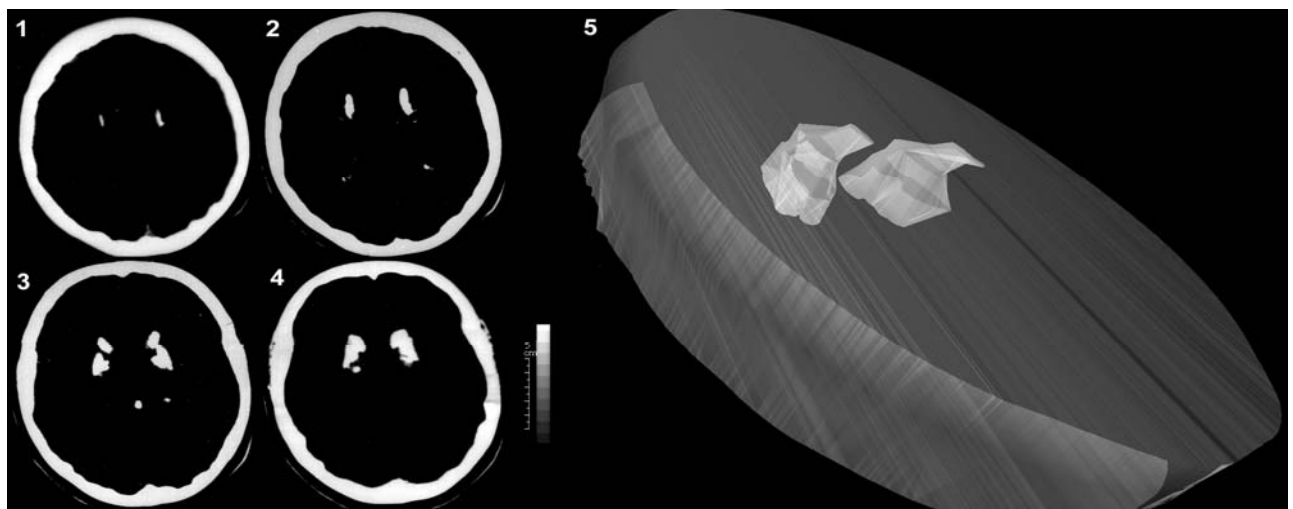


Figure 1. Images from the computerized tomography (1-4) and a 3-D simulation using the program 3D-Doctor.

22 a 25/08
2007 XXII Reunião
Anual da
FESBE
Federação de Sociedades de
Biologia Experimental

CERTIFICADO

Certificamos que:

O resumo número 08.008 intitulado RELATO DE CASO DE DOENÇA DE FAHR E ESTUDO POPULACIONAL DE DEPÓSITOS DE CÁLCIO EM NÚCLEOS DA BASE. de autoria ¹Oliveira, M. F.; ²Soares, R.; ³Castelletti, H.; ⁴Silva, E.B.; ⁵Oliveira, J.R.M.; ^{1,4,5}Departamento de Neuropsiquiatria, UFPE; ^{2,3}Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, UFPE; foi apresentado sob a forma de painel na

XXII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental FesBE,
realizada na cidade de Águas de Lindóia São Paulo, de 22 a 25 de agosto de 2007.

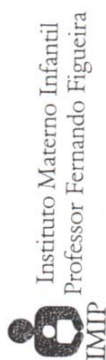
Paula Maluc
COMISSÃO ORGANIZADORA



I CONGRESSO
IMIP DE SAÚDE
INTEGRAL

IV CONGRESSO IMIP
DE SAÚDE DA MULHER E
DA CRIANÇA

25 a 29 de novembro de 2007
Centro de Convenções de Pernambuco



Instituto Materno Infantil
Professor Fernando Figueira

IMIP

“Matheus Fernandes de Oliveira, Edison de Barros e Silva e João Ricardo Mendes de Oliveira”

Participou do I Congresso IMIP de Saúde Integral e IV Congresso IMIP de Saúde da Mulher e da Criança, realizados no período de 25 a 29 de novembro de 2007, no Centro de Convenções de Pernambuco. Na qualidade de autores do trabalho intitulado “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS DEPÓSITOS DE CÁLCIO EM NÚCLEOS DA BASE DO CÉREBRO NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA,” na forma de apresentação pôster.

Recife, 29 de novembro de 2007

Eduardo Jorge de F Lima

Eduardo Jorge da Fonseca Lima
Comissão Organizadora

Antônio Carlos dos Santos Figueira
Presidente do IMIP

Luiz Carlos Santos

Luiz Carlos Santos
Comissão Organizadora



AASDAP
ASSOCIAÇÃO ALBERTO SANTOS
DUMONT DE APOIO À PESQUISA



IINN
INSTITUTO INTERNACIONAL
DE NEUROCIÊNCIAS DE NATAL

CERTIFICADO

Certificamos que Silva, E. B. apresentou o pôster intitulado
SCREENING FOR BASAL GANGLIA CALCIFICATION IN TWO MAJOR HEALTH INSTITUTIONS IN RECIFE no II Simpósio do
Instituto Internacional de Neurociências de Natal (IINN), realizado no período de 23 a 25 de Fevereiro de 2007 em
Natal/RN.

Comissão Organizadora
Instituto Internacional de Neurociências de Natal (IINN)
Rua Prof. Francisco Luciano de Oliveira, 2460
Candelária, 59066-060
Natal/RN - BRASIL
Tel./fax: (84) 3217-0003
www.natalneuro.org.br





REVISTA NEUROBIOLOGIA

NEUROBIOLOGIA JOURNAL

www.neurobiologia.org



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o trabalho intitulado: The clinical penetrance of Idiopathic Basal Ganglia Calcification ("Fahr's Disease"), de autoria Oliveira J.R.M., Silva, E.B., Oliveira M.F., Castelletti, C.H.M, Lima-Filho J.L., foi aceito para publicação na REVISTA NEUROBIOLOGIA, "*in press*" no vol. 71 (4) out./dez., 2008. O referido é verdade e dou fé.

Recife/Pe, 30 de julho de 2008.

Carlos Augusto Carvalho de Vasconcelos

Editor Assistente