
**Síndromes Parkinsónicas: Degenerescência Corticobasal – Estudo Clínico-imagiológico
com ¹¹C-Raclopride**

Sérgio Miguel Martinho¹

Endereço de correio electrónico: sergiomartinhomd@gmail.com

Março 2014

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Pacientes.....	9
Obtenção de Imagem	10
Comparação de Imagens	11
Resultados	11
Características Clínicas dos Indivíduos	11
Imagens Obtidas	13
Análise de dados	14
Discussão	16
Conclusão	22
Referências Bibliográficas	24

Lista de Abreviaturas

AMS – Atrofia Multissistémica

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DCB – Degenerescência corticobasal

DP – Doença de Parkinson

DPi – Doença de Pick

D# – Doente N°#

EVA – Escala Visual Analógica

GB – Gânglios da base

GS – Gold Standard

ICNAS – Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

MMSE – *Mini Mental State Examination*

MNI - *Montreal Neurological Institute*

NA – Não avaliado

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PL – Potencial de Ligação

PSP – Paralisia Supranuclear Progressiva

RAC - ¹¹C-Raclopride

SCB – Síndrome corticobasal

SP – Síndromes parkinsonianas

Resumo

A degenerescência corticobasal (DCB) é uma enfermidade neurodegenerativa rara, progressiva, englobada num conjunto de patologias que partilham sinais extrapiramidais com a Doença de Parkinson (DP), denominadas síndromes parkinsónicas (SP). A imagiologia tem sido um método utilizado para procurar a discriminação de cada uma daquelas patologias. Com efeito, servimo-nos do radioligando ¹¹C-Raclopride (RAC) e da tomografia por emissão de positrões (PET) para indagar sobre a possibilidade de distinção qualitativa entre doentes clinicamente diagnosticados com DCB e DP, através das classificações atribuídas por dois neurologistas às imagens obtidas.

Seis doentes (Média de idade \pm desvio padrão: 69 \pm 10,16 anos) foram recrutados a partir da consulta de Doenças do Movimento do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), apresentando clínica compatível com DCB, de acordo com os critérios diagnósticos mais recentes para a doença. Foram escolhidos, aleatoriamente, sete doentes com DP (65,2 \pm 6,5 anos) que já haviam feito PET com RAC. Recrutaram-se dez controlos saudáveis (63,6 \pm 11,71 anos). A PET com RAC realizou-se no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde, após a avaliação clínica. Os dados obtidos foram reconstruídos e quantificados de modo a serem apresentados como imagens de potencial de ligação. Dois neurologistas, pertencentes ao CHUC, com experiência em Doenças do Movimento, cegos para os resultados obtidos, compararam as imagens com uma Escala Visual Analógica e classificaram-nas como DCB, DP ou controlo. Analisámos os resultados, empregando testes de concordância entre as classificações atribuídas e o *gold standard* (GS) utilizado, ou seja, o diagnóstico clínico.

O Neurologista 1 registou uma forte concordância ($\kappa= 0,746$; $p <0,001$) entre as suas classificações e o GS. O Neurologista 2 obteve uma concordância moderada, em comparação com o GS ($\kappa= 0,400$; $p =0,016$). Houve concordância moderada ($\kappa= 0,565$; $p =0,001$) entre as

classificações dos dois neurologistas. A partir dos dados do Neurologista 1, conseguimos os seguintes resultados estatísticos: exactidão - 87%; fiabilidade – forte ($\kappa = 0,640$); valor preditivo positivo - 71%; valor preditivo negativo - 91%; sensibilidade e especificidade - 83%; *índice de Youden* - 67%.

Os resultados obtidos sugerem que neurologistas diferenciados conseguirão distinguir imagens de doentes com DCB ou com DP, utilizando a PET com RAC. Dos dados obtidos, nota-se que a DP possui um padrão característico, ao contrário da DCB, que exhibe uma variabilidade imagiológica considerável. Esta variabilidade dos gânglios da base permite-nos especular sobre a maior expressividade de áreas extranucleares, nomeadamente corticais, na fenomenologia da doença.

Palavras-Chave: Degenerescência corticobasal; ¹¹C-Raclopride; PET; síndromes parkinsonianas; Doença de Parkinson.

Abstract

Corticobasal degeneration (CBD) is a rare, progressive, neurodegenerative disorder included in a set of pathologies which share extrapyramidal signs with Parkinson's disease (PD), frequently called parkinsonian syndromes. Imagiology has been used to search for discrimination of each parkinsonian pathology. We employed the radioligand ¹¹C-Raclopride (RAC) and positron emission tomography (PET) to inquire about the possibility of a qualitative distinction between patients clinically diagnosed with PD and CBD, through two neurologists' classifications of the images obtained.

Six patients (Average Age \pm Standard Deviation: 69 ± 10.16 years) were recruited from the Hospital and University Center of Coimbra's Movement Disorders' outpatient service, presenting clinical compatibility with CBD, according to the latest diagnostic criteria for the

disease. Seven PD patients (65.2 ± 6.5 years) who had already done RAC PET were chosen randomly. We recruited ten healthy controls (63.6 ± 11.71 years). RAC PET was executed, after clinical evaluation, at the Institute of Nuclear Sciences Applied to Health. Obtained data was reconstructed and quantified in order to be presented as an image of binding potential. Two neurologists with expertise in movement disorders, from the hospital center mentioned above, blind to the results obtained, compared the images with a Visual Analog Scale and classified them in CBD, PD or control. We analyzed the results using agreement tests between the scores and the clinical diagnosis, taken, for this purpose, as the gold standard (GS).

Neurologist 1 registered a strong agreement ($\kappa = 0.746$, $p < 0.001$) between its classifications and the GS. Neurologist 2 obtained a moderate agreement, in comparison to the GS. ($\kappa = 0.400$, $p = 0.016$). There was moderate agreement ($\kappa = 0.565$, $p = 0.001$) between the classifications of the two neurologists. Employing the results of Neurology 1, we got the following statistic results: accuracy - 87%; reliability - strong ($\kappa = 0,640$; $p = 0,006$); positive predictive value - 71%; negative predictive value - 91%; sensitivity and specificity - 83%, *Youden's index* - 67%.

The results suggested that differentiated neurologists will be able to distinguish patients with PD and CBD, utilizing images obtained with RAC PET. From gathered data, we note that the PD has a characteristic pattern, unlike CBD, which exhibits considerable imagiologic variability. This variability of the basal ganglia allows us to speculate about the greater expressiveness of extra-ganglionic areas, namely cortical, in the disease's phenomenology.

Key-Words: Corticobasal degeneration; PET; Parkinsonian syndromes, Parkinson's Disease; ¹¹C-Raclopride.

Introdução

A degenerescência corticobasal (DCB) é uma doença neurodegenerativa rara, de carácter progressivo, que principia, geralmente, entre a quinta e a sétima décadas de vida. Descrita, pela primeira vez, em 1968¹, encontra-se hoje englobada num espectro vasto de condições que, por partilharem sintomas extrapiramidais com a doença de Parkinson (DP), são designadas por síndromes parkinsónicas (SP). É considerada uma tauopatia e as primeiras descrições histopatológicas atribuem-lhe características como atrofia frontoparietal com perda neuronal, gliose, neurónios acromáticos e em balão, com perda de pigmentação na substância *nigra*¹. A sua lesão histopatológica definidora é, no entanto, a placa astrocítica². Enquanto doença rara, a sua incidência e prevalência exactas são desconhecidas. Numa série de autópsias em 226 doentes com demência, 1,3% dos casos correspondiam a DCB³. Estima-se, contudo, que representa 4-6% dos casos de parkinsonismo, pelo que terá uma incidência de 0,62-0,92/100000 casos por ano; a prevalência situar-se-á nos 4,9-7,3/100000. Possui uma sobrevida média de 7,9 anos⁴. Embora afecte os dois sexos, foi relatada uma predominância feminina⁵⁻⁸.

Clinicamente, a DCB apresenta um pleomorfismo de sintomas, com comprometimentos motor, sensitivo, comportamental e cognitivo. As suas características típicas contemplam rigidez e apraxia assimétricas e progressivas, somando-se outros sinais de envolvimento dos gânglios da base (GB), bem como do córtex cerebral. Assim, o seu arquétipo clínico é uma síndrome corticobasal (SCB), que inclui sintomas motores, como parkinsonismo sem resposta à levodopa, distonia e mioclónus assimétricos; e sintomas corticais, como apraxia de membro, apraxia oculomotora, *deficits* sensitivos (parestesias, disestesias), fenómeno *alien limb*^{9,10}, podendo ainda estar presentes disfasia e síndrome disexecutiva. Além disso, existe ainda um componente demencial relevante, que, embora inicialmente fosse considerado um achado tardio ou raro, é hoje visto como uma manifestação comum¹¹, podendo estar patente na apresentação inicial¹².

De facto, a primeira manifestação da doença é variada. Wenning *et al*¹³ registam, num estudo com catorze casos patologicamente confirmados, que o primeiro sintoma foi uma inépcia assimétrica de membro, com ou sem rigidez, em 50% dos casos, seguido de tremor (21%). Em avaliação posterior, em média três anos após a primeira avaliação, os sintomas mais comuns foram rigidez assimétrica (79%), bradicinesia (71%), apraxia ideomotora (64%), instabilidade postural (45%), distonia unilateral (43%) e demência (36%). Mais recentemente, em 2007, Murray *et al*⁸ realizaram um estudo com quinze doentes, confirmados em autópsia, que revelou que o sintoma inicial, em cerca de 50% dos doentes, foi exclusivamente cognitivo (perturbação da memória; alterações de linguagem); 20% exclusivamente motor e 30% tanto motor como cognitivo.

Este pleomorfismo torna complexo o diagnóstico da DCB *ante mortem*. Actualmente, a distinção diagnóstica faz-se essencialmente pela presença de apraxia, de rigidez ou de discinesia, marcadamente unilaterais, e pela fraca resposta à levodopa.

Ainda que a especificidade clínica seja alta (perto de 100%), a sensibilidade é de apenas 35% na apresentação, aumentando para 48,3% na última visita¹⁴. Kertesz *et al* corroboram a ideia de uma baixa sensibilidade¹⁵. Efectivamente, doenças como a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), a DP, a Doença de Pick (DPi) ou a Atrofia Multissistémica (AMS) podem confundir-se clinicamente com a DCB¹⁶. Por outro lado, estudos mostram que a 25% dos casos de doentes com DP foi apontado outro diagnóstico¹⁷ e que, em 10% dos casos, o diagnóstico de DP foi mal atribuído, correspondendo, na verdade, a formas atípicas¹⁸. Torna-se, portanto, necessário desvendar novos métodos que possibilitem dar força ao diagnóstico clínico, de forma a garantir uma maior autonomia nosológica a cada uma das condições e, conseqüentemente, lograr melhores perspectivas terapêuticas e prognósticas.

Este trabalho assenta nos estudos de Ehringer e Hornykiewicz, que relacionaram o défice de dopamina nos GB com a DP, centrando o papel daquela amina na fisiopatologia da

doença¹⁹. Demais, Brooks *et al* sugerem que o ¹¹C-Raclopride (RAC) possa ter um papel na discriminação das SP²⁰.

Com efeito, abrem-se oportunidades de investigação das vias dopaminérgicas, através da utilização de radioligandos que possuam afinidade para um receptor específico, possibilitando uma avaliação do sistema nigrostriado.

Assim, recorreremos à Tomografia por Emissão de Positrões (PET), utilizando o RAC, um marcador, com afinidade para os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos D2 e D3²¹, que permite a medição da disponibilidade destes no cérebro²².

Após pesquisa bibliográfica, não conseguimos encontrar registos da utilização de RAC em doentes com DCB. Deste modo, o nosso objectivo fundamental é saber se as imagens obtidas, quando observadas por dois neurologistas, a partir de uma escala visual analógica (EVA), permitem a distinção de doentes com DCB quando comparados com doentes de DP e controlos. Neste artigo, especulamos, portanto, se a PET com RAC poderá ter valor no diagnóstico diferencial de DCB.

Materiais e Métodos

Pacientes

Após autorização do director do serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), a partir da base de dados de pacientes, foram apontados, para este estudo, dez doentes seguidos na consulta de Doenças do Movimento por suspeita diagnóstica de DCB. Foram excluídos, à partida, aqueles que não frequentavam a consulta há mais de cinco anos, que entretanto haviam falecido ou que possuíam formas avançadas da doença. De entre os restantes, depois de reavaliação processual e clínica, foram seleccionados seis doentes que preenchiam os critérios de diagnóstico formulados por Armstrong *et al*²³.

Aqueles que não os cumpriam foram preteridos. O diagnóstico clínico foi, portanto, usado, neste estudo, como *gold standard* (GS).

Foram também escolhidos, aleatoriamente, sete doentes com diagnóstico de DP, seguidos na mesma consulta, que haviam já realizado PET com RAC.

Recrutaram-se, como controlos, cinco indivíduos saudáveis do sexo feminino.

A despeito de terem sido observados anteriormente, os doentes com DCB foram reavaliados, no dia do seu exame imagiológico, sempre pelo mesmo neurologista. O mesmo aconteceu para os controlos.

Obtenção de Imagem

Os indivíduos foram encaminhados para o Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS) para a realização da PET com RAC. Pediu-se que se abstivessem da toma de levodopa na manhã do dia do exame. Além disso, solicitou-se a abstenção tabágica no próprio dia e no dia anterior. Todos os visados assinaram um consentimento sobre a natureza e composição do procedimento. Os exames realizaram-se com recurso ao sistema PET/CT Philips® Gemini GXL, com os doentes em posição *feetfirst*. Fizeram-se uma topografia (perfil e ântero-posterior) e uma tomografia computadorizada de baixa dose, por forma a corrigir a atenuação e a mapear a anatomia. Administraram-se, então, em bólus endovenoso, 15 mCi de RAC. Geraram-se trinta *frames* com o alinhamento temporal que se segue: (4x0,25) (4x0,5) (3x1) (2x2) (5x4) (12x5) min, ao longo de noventa minutos.

Os dados originados pela PET dos grupos em estudo foram reconstruídos, de molde a uniformizar as diversas morfologias cranianas, conseguindo-se imagens de concentrações em cada voxel, ao longo do tempo de exame. Estas imagens foram quantificadas²⁴, resultando daí as imagens de potencial de ligação que utilizámos no presente estudo. No ICNAS, o referido processo seguiu os moldes explicados por Lammertsma *et al*²⁵.

Comparação de Imagens

Dois neurologistas, com experiência em Doenças do Movimento, cegos para os resultados alcançados, classificaram as imagens como DCB, DP e controlos. A mensuração das imagens realizou-se através de uma EVA, cujo espectro varia entre 0 e 4, recorrendo ao programa *MRICron*®. Foram examinados três cortes, sagital, coronal e transversal, com as coordenadas em voxel X=46, Y=64 e Z= 37, em espaço *Montreal Neurological Institute (MNI)*. Posteriormente, fizemos testes de concordância entre as categorizações dos observadores (*teste de Cohen*). Seguidamente, tentámos saber qual a qualidade de diagnóstico de DCB, de acordo com as respostas dadas, recorrendo ao programa estatístico *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)*®.

Resultados

Características Clínicas dos Indivíduos

Seis doentes com DCB (4 homens e 2 mulheres), com uma média de idades de 69 ($\pm 10,16$) anos, apresentavam uma duração média de doença de 3,83 ($\pm 2,71$) anos. Possuíam características clínicas para uma classificação do fenótipo de *SCB provável*. No entanto, devido à ausência de pesquisa de mutações genéticas para o desenvolvimento de tauopatias, em rigor, os doentes devem ser classificados apenas como *DCB possível*, de acordo com Armstrong *et al*²³. A tabela 1 exhibe as características clínicas principais dos seis doentes. De resto, existem características particulares em alguns indivíduos. O doente 2 (D2) apresentava riso patológico, assim como ecolalia, palilalia e afasia de predomínio posterior. O doente 3 (D3) exibia marcada sialorreia. O doente 4 (D4) possuía uma afasia predominantemente anterior, com palilalia. Todos os doentes mostravam uma apraxia ideomotora assimétrica, à qual se acrescenta uma apraxia construtiva, no caso do doente 1 (D1), e visuo-espacial, no caso do D3. Não foi possível avaliar (NA) a unilateralidade do doente 6 (D6), uma vez que o seu membro superior esquerdo

se encontrava espástico, devido a acidente vascular cerebral. O compromisso ocular relatado prende-se, sobretudo, com um aumento da latência das sacadas, tanto na verticalidade quanto na horizontalidade. Apenas o D1 e o D3 se encontravam a tomar levodopa, nas doses diárias respectivas de 300 mg e 250 mg. Todavia, nenhum dos doentes respondeu com eficácia.

Tabela 1 – Demografia e Características Clínicas dos Doentes com DCB

	1	2	3	4	5	6
Idade/Sexo	83/M	59/F	61/M	66/M	66/F	81/M
Escolaridade	14	4	4	4	11	4
Sintoma na apresentação	Motor	Motor	Motor	Motor	Motor	Cognitivo
Duração da doença	3	8	5	5	1	1
Lado afectado	Dir.	Esq.	Esq.	Dir.	Esq.	NA
Rigidez	+	+	+	+	+	+
Bradicinesia	+	-	+	+	-	+
Tremor	-	+	-	-	-	-
Ataxia da marcha	-	+	-	+	+	+
Distonia	+	+	-	-	+	-
Mioclónus	-	+	+	+	+	-
Instabilidade Postural	+	+	+	-	-	+
Apraxia	+	+	+	+	+	+
<i>Alien Limb</i>	-	+	-	+	+	-
Afasia	+	+	+	+	-	-
Alt. Cognitivas	+	+	+	+	+	+
Apraxia ocular	-	+	+	+	-	+
Compromisso do MOV	-	+	+	+	-	+
Compromisso do MOH	-	+	+	+	-	-
Disartria	-	-	-	+	+	+
Resposta a Levodopa	-	-	-	-	-	-
MMSE	29	16	11	15	12	22

Os sete doentes de DP (3 homens e 4 mulheres) possuíam uma média de idades de 65,2 ($\pm 6,5$) anos, com uma duração de doença de 5,6 ($\pm 5,2$) anos. Os controlos (5 mulheres) tinham uma idade em média de 63,6 ($\pm 11,71$) anos.

Imagens Obtidas

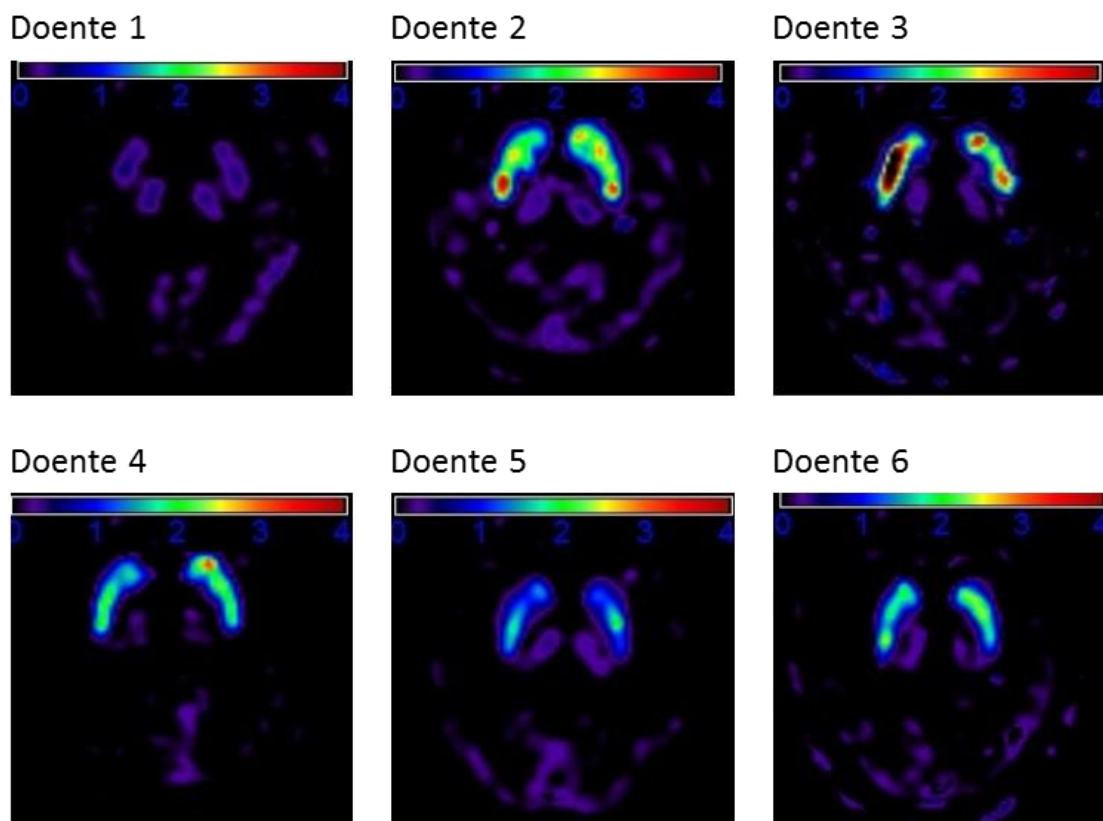


Figura 1 – Imagens de potencial de ligação (PL) dos doentes com DCB, obtidas através da realização de PET com RAC, exibindo grande variabilidade imagiológica.

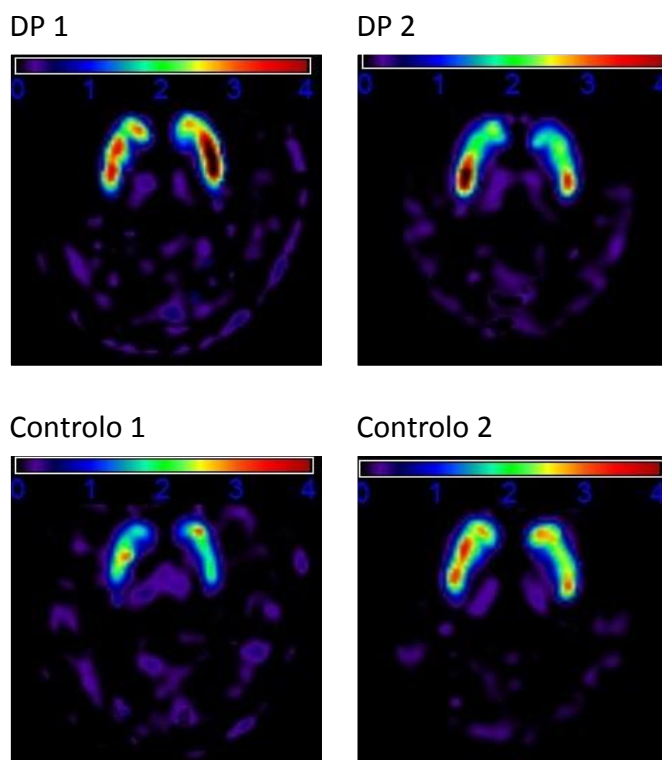


Figura 2 – Imagens de PL, resultantes de PET com RAC, em doentes com DP e em controlos. Os doentes com DP mostram o padrão mais frequentemente presente, com maior PL assimetricamente. Os controlos apresentam um PL no meio do espectro, com pontos esparsos de maior PL.

Análise de dados

Pretendemos, numa primeira fase, saber qual o grau de concordância da avaliação de cada observador (Controlo, DP e DCB) com o *GS* utilizado, isto é, o diagnóstico clínico prévio dos doentes.

Os resultados da avaliação do Neurologista 1 e respectiva comparação com o *GS* encontram-se incluídos na Tabela 2.

Tabela 2- Neurologista 1 vs. Gold Standard – Concordância de respostas

		Gold Standard			Total
		Controlo	DP	DCB	
Neurologista 1	Controlo	4	0	0	4
	DP	0	6	1	7
	DCB	1	1	5	7
Total		5	7	6	18

No que diz respeito ao Neurologista 1, existe um grau de concordância forte ($\kappa=0,746$; $p<0,001$) entre as respostas dadas e o diagnóstico correspondente à imagem.

Tabela 3 - Neurologista 2 vs. Gold Standard – Concordância de Respostas

		Gold Standard			Total
		Controlo	DP	DCB	
Neurologista 2	Controlo	1	1	1	3
	DP	2	6	1	9
	DCB	2	0	4	6
Total		5	7	6	18

No que concerne ao Neurologista 2, registou-se uma medida de concordância moderada ($\kappa=0,400$; $p=0,016$).

Em seguida, tentámos saber qual o grau de concordância entre as respostas dos dois neurologistas na avaliação das imagens.

Tabela 4 - Neurologista 1 vs. Neurologista 2 – Concordância de Respostas

		Neurologista 2			Total
		Controlo	DP	DCB	
Neurologista 1	Controlo	1	2	1	4
	DP	0	7	0	7
	DCB	2	0	5	7
Total		3	9	6	18

Foi-nos possível concluir que existe concordância moderada ($\kappa = 0,565$; $p = 0,001$) entre as avaliações feitas pelos dois neurologistas.

Avançámos, deste modo, para aferição da qualidade do diagnóstico a partir da imagem. Escolhemos o Neurologista 1, para continuarmos a nossa avaliação. Para isso, debruçamo-nos, em particular, na capacidade de distinção entre aqueles com diagnóstico de DCB e os restantes (DP e controlos), quando em comparação com o *GS*.

Tabela 5 - Neurologista 1 vs. Gold Standard (DCB/Não DCB) – Concordância de Respostas

			Neurologista 1		Total
			Não DCB	DCB	
Gold Standard	Não DCB	Contagem	10	2	12
		% do total	55.6%	11.1%	66.7%
	DCB	Contagem	1	5	6
		% do total	5.6%	27.8%	33.3%
Total		Contagem	11	7	18
		% do Total	61.1%	38.9%	100.0%

Distinguindo apenas as imagens entre DCB e não DCB, a concordância também se mostra forte ($\kappa = 0,640$; $p = 0,006$).

De facto, com base nesta última aferição, ao encararmos as imagens enquanto auxiliador de diagnóstico, testando a sua qualidade para tal, é-nos possível calcular resultados

estatísticos como exactidão, fiabilidade, valores preditivos positivo e negativo, sensibilidade, especificidade e *índice de Youden*. Com este propósito, retirámos da tabela acima os seguintes valores:

- Verdadeiros positivos: 5
- Verdadeiros negativos: 10
- Falsos positivos: 1
- Falsos negativos: 2

Obtivemos a exactidão do diagnóstico apontado pelo Neurologista 1, que se cifra em 83%. A fiabilidade, por outro lado, é-nos dada pelo *kappa de Cohen*, já calculado acima, com uma concordância forte. Calculámos os valores preditivos positivo e negativo, que corresponderam, respectivamente, a 71% e 91%. De seguida, procurámos saber os valores de sensibilidade e especificidade das imagens como teste, sendo o valor de ambos 83%. Por fim, para aferirmos a performance das imagens enquanto teste, utilizámos o *índice de Youden*, que nos deu um resultado de 67%.

Discussão

É, em primeiro lugar, necessário considerar a dificuldade clínica do diagnóstico preciso de DCB. Doran *et al*²⁶ sugerem que todos os casos clinicamente diagnosticados como DCB sejam, na verdade, identificados como SCB para enfatizar o carácter do fenótipo clínico, não confirmado, da doença, reservando-se a designação de DCB para os casos confirmados patologicamente. De facto, embora uma parte das SCB (22-64%)^{6,7,8,27} possa ser identificada como substrato da DCB, a verdade é que existem outras condições que se podem manifestar semelhantemente, como, por exemplo, a própria DP¹⁸, a doença de Alzheimer²⁶, a DPi¹⁶, a PSP ou a Demência Frontotemporal¹⁸. Por maioria de razão, a DCB não se apresenta sempre como

SCB. Outros fenótipos possíveis incluem as síndromes de Richardson, de afasia progressiva primária, de atrofia cortical posterior ou demências *Alzheimer-like*²⁸.

Na realidade, em virtude da marcada heterotopia clínica, a relação entre a SCB e a DCB não é directa. Hoje, a doença pode apenas ser confirmada por estudo patológico, o que dificulta grandemente um diagnóstico preciso. Por conseguinte, a ausência de estudos anatomopatológicos tem representado um entrave importante à confirmação última dos aspectos clínicos, de molde a conferir maior validade às investigações. Concluimos, por conseguinte, que quaisquer resultados apresentados deverão ser sempre analisados e interpretados com alguma reserva, à luz desta limitação fundamental, ou seja, a incerteza que separa o diagnóstico clínico do diagnóstico patológico. Esta consideração é particularmente relevante, uma vez que, neste estudo, utilizámos a clínica como *GS*.

Com efeito, a autonomização das SP tem-se um revelado um importante desafio no campo das Doenças do Movimento. Actualmente, o objectivo centra-se na procura de um marcador específico que possa individualizar, com um maior grau de certeza, cada uma das condições subsidiárias. Duas razões principais determinam esta pesquisa: a primeira diz respeito à necessidade de, com rapidez e eficácia, informar tanto o doente quanto os seus familiares sobre a deterioração que a doença provoca a curto ou médio prazo; a segunda prende-se com o facto de que um diagnóstico precoce permitirá um recrutamento viável de doentes para integrar estudos que resultem num melhoramento terapêutico e prognóstico.

Neste capítulo, a imagem tem sido um caminho seguido com resultados. Relativamente à DCB, alguns estudos imagiológicos foram executados, com vista à sua diferenciação de outras entidades, focando essencialmente as estruturas pré-sinápticas e a funcionalidade. Trabalhos com o [¹⁸F]-DOPA em PET demonstraram que, na doença incipiente, estão presentes severas reduções do marcador no putamen, enquanto, no caudato, se mantém relativamente normal²⁹. Em indivíduos com doença avançada, verificou-se uma

hipocaptação generalizada. Parece existir assimetria na hipocaptação, mais marcada contralateralmente aos sinais clínicos, embora alguns indivíduos exibam simetria³⁰. Nos estudos com ¹⁸F-fluorodeoxiglicose PET, constatou-se uma diminuição da taxa metabólica mais frequente nos córtex frontal e parietal, assim como no tálamo e nos GB. Estes estudos corroboraram a ideia de uma assimetria, de menor intensidade, do lado contrário àquele clinicamente mais afectado, ainda que, mais uma vez, não seja unânime^{30,31,32}. Relativamente aos receptores pós-sinápticos D₂, existem estudos em doentes com DCB, nenhum com RAC, com resultados contraditórios. Em dois deles, constata-se que o potencial de ligação (PL) se mantém normal^{33,34}. Noutro, existe baixo PL, mais uma vez, no lado contrário à apresentação clínica³⁵. Enfim, um exemplo paradigmático do valor dos estudos imagiológicos está em Laere *et al.* que, recorrendo à PET com RAC, com estudo quantitativo, obtiveram resultados promissores, ao conseguirem distinguir doentes com DP e AMS³⁶.

No estudo que encabeçámos, confirmamos a diversa variabilidade com que a DCB se apresenta imagiológicamente. Em rigor, nas imagens obtidas, não conseguimos apontar uma particularidade distintiva. Apesar disso, a análise dos dois neurologistas consultados, quando comparada com o GS, apresenta uma concordância moderada a forte. Podemos, portanto, dizer que, nesta distinção, existem aspectos que merecem consideração. Os D1, D4, D5 e D6, ainda que em graus diferentes, mostram uma diminuição de PL (Figura 1).

Consideremos o caso da imagem do D1, que representa um exemplo de quão rápida a progressão da doença pode ser, uma vez que, com uma evolução de três anos, o PL se encontra muito baixo simetricamente. A literatura aponta para uma apresentação por disfunção cognitiva mais frequente do que se pensava, pelo que poderíamos considerar que uma deterioração cognitiva precedeu os sintomas motores. No entanto, em 2011, isto é, dois anos antes deste exame, este doente apresentava um resultado de 29/30 no *MMSE*. Concluimos que, muito provavelmente, este é um caso típico de célere evolução degenerativa. É interessante também

verificar que o doente que apresenta mais anos de escolaridade é aquele que apresenta menor grau de PL.

No que toca a D4, existe uma assimetria no nível de PL, que parece ser menor no caudato direito, contrastando com um ponto de elevado PL no caudato esquerdo. Todavia, esta distribuição assimétrica não vai ao encontro de registos de outros estudos, já que a diminuição de PL se apresenta do mesmo lado que aquele sintomaticamente mais afectado.

No D5, observámos uma perda global de PL, mais marcada ao nível de ambos os caudatos e região caudal dos dois putamen. Parece ser ligeiramente mais notória do lado esquerdo, mas não se consegue afirmar com certeza. De igual modo, o D6 exhibe uma perda de PL particularmente na periferia dos GB. O lado esquerdo parece estar ligeiramente mais afectado, particularmente na zona do putamen caudal, por presença de uma pequena banda de baixo PL.

Os D2 e D3 (Figura 1) representam os casos mais intrigantes. O D2, o caso de progressão mais longo da doença, mostra um PL médio na generalidade dos GB, com alguns pontos de maior densidade, em ambos os lados, com especial nota para a zona caudal do putamen direito. Ainda assim, a área de PL parece ser menor à direita, o que indica uma contralateralidade em relação ao lado sintomaticamente mais atingido. O D3 mostra o grau mais intenso de PL dos seis doentes, atingindo inclusivamente o valor máximo da escala, no putamen direito, lado contrário àquele clinicamente mais afectado.

Por outro lado, as imagens registadas nos doentes com DP, neste trabalho, seguem o padrão de normal a elevado PL (Figura 2), com tendência para a assimetria quase sempre manifesta, que está de acordo com os achados de Rinne *et al.* Este aumento tem sido interpretado como um mecanismo compensatório da redução dos terminais dopaminérgicos³⁷ e, habitualmente, encontra-se do lado contrário àquele mais atingido clinicamente³⁸.

Os controlos (Figura 2) apresentam um padrão em que predomina a cor verde de meio do espectro, com simetria notória, o que, tendo em conta que a captação de RAC pelo putamen diminui 0,6% por ano com a idade e que a média de idades dos indivíduos 63 anos, constitui a normalidade³⁹. No entanto, foi possível encontrar, neste grupo, indivíduos com alguma redução de PL.

Assim, ao contrário do que acontece na DCB, a DP apresenta um padrão característico, facilmente identificável à observação das imagens. De acordo com os resultados obtidos, podemos dizer que parece ser possível distinguir doentes com DP e doentes com DCB. No entanto, pensamos que esta distinção foi feita mais pelo facto de se poder dizer com mais segurança quais os doentes que são DP e, portanto, por exclusão, atribuir uma classificação de DCB, do que propriamente por alguma particularidade destes últimos doentes. Se o Neurologista 1 teve mais facilidade em relacionar as imagens com os diagnósticos clínicos certos, o Neurologista 2 confirma que pode haver dificuldades em separar a patologia dos controlos, já que alguns indivíduos saudáveis podem apresentar diminuições de PL, assim como áreas vermelhas de alto PL; sem, no entanto, alcançarem os níveis presentes na DP. Daqui, surge, então, a importância da correlação clínica na avaliação global do doente, que irá fundamentar as imagens obtidas. Ainda assim, ambos os neurologistas conseguiram taxas de acerto elevadas e, portanto, a concordância moderada a forte fornece excelentes indicações para a possibilidade de distinção. Dois casos particulares são o do D3 (Figura 1), que ambos os neurologistas classificaram como DP, o que é justificável, já que a imagem se assemelha bastante àquela de uma DP; e o Controlo 1 (Figura 2) que ambos os neurologistas classificaram como DCB, ilustrando a pouca sensibilidade da diminuição de PL, enquanto característica única.

Os resultados dos testes diagnósticos, baseados nas observações do Neurologista 1, são mais um indicador de que é possível uma distinção entre DP e DCB, utilizando a PET com

RAC. No entanto, reforçamos a ideia de que, neste trabalho, não se pretende instituir as imagens como marcador diagnóstico definitivo, mas, pelo contrário, estabelecê-las como complemento à apreciação clínica. Apesar dos resultados interessantes, é necessária precaução, como dito acima, na sua extrapolação.

O mais próximo, portanto, que alcançamos, neste estudo, como padrão para a DCB será uma redução moderada a intensa do PL, sem que a assimetria, ao contrário de outros trabalhos já mencionados, seja manifesta.

Confrontados com esta variabilidade da DCB também ao nível da imagiologia, julgamos que é possível pelo menos sugerir que o envolvimento cortical assumira maior relevância na doença do que a considerada até agora. Algumas razões apontam nesse sentido: a apraxia, um sintoma cardinal da doença, é um achado sobretudo cortical; estudos estruturais confirmam a existência de atrofia assimétrica nos córtex frontal e parietal, com alargamento do ventrículo lateral^{40,41}, com o registo menos consistente de atrofia dos GB^{40,42}; ao contrário do considerado inicialmente, diversos estudos têm vindo a relatar a apresentação demencial da doença^{8,43}.

Este estudo exhibe limitações metodológicas que importa referir. Em primeiro lugar, o diagnóstico dos doentes é, formalmente, apenas *DCB possível*. Ainda que todos os doentes possuam os requisitos clínicos para serem enquadrados no diagnóstico de *SCB provável*, a verdade é que a ausência de um estudo genético que comprove a inexistência de alterações que promovam tauopatias compromete, segundo os critérios de Armstrong *et al*²³, a inclusão dos doentes na categoria de *DCB provável*. Em segundo lugar, o número da amostra de doentes com DCB é reduzido. Acresce ainda a esta limitação o facto de, aparentemente, a doença possuir uma marcada variabilidade, o que torna difícil, com tão poucos indivíduos, o estabelecimento de um padrão significativo. Todavia, a noção de que a deterioração cognitiva se revela frequentemente na apresentação pode significar que existe um atraso no diagnóstico

até ao aparecimento dos sintomas motores, subestimando a incidência da doença. De resto, uma vez que os doentes envolvidos no presente estudo são oriundos da consulta de Doenças do Movimento, a sua forma de apresentação foi, sobretudo, motora. Outra limitação prende-se com o facto de não podermos controlar o cumprimento do protocolo estipulado, por parte dos doentes. Não sabemos, com certeza, se os doentes cumpriram as condições restritivas, nomeadamente se não tomaram, como pedido, a dose de levodopa da manhã. Este incumprimento poderia ter diminuído até 10% do PL⁴⁴, contudo, no toca aos doentes com DCB, já que apenas dois tomavam levodopa, julgamos não ter havido influência. Sugerimos que, para um melhor controlo protocolar, se possam internar os doentes na véspera da realização dos exames, eliminando, assim, essa fonte de variabilidade. Mencionamos também como limitação a escolha do observador relativamente ao qual se faz avaliação do teste diagnóstico. Optou-se pelo neurologista que obteve uma taxa de acertos maior. A obtenção, em Portugal, de imagens com RAC é recente, sendo a primeira vez que os observadores avaliaram imagens originadas deste modo, por isso, decidimo-nos pelo melhor resultado, pensando que, com a vulgarização do método, o observador aprimorará a análise das imagens. Por fim, o facto de os controlos serem apenas mulheres pode constituir uma limitação, no entanto, encontrávamo-nos condicionados pela disponibilidade dos indivíduos, que, neste caso, foram acompanhantes receptivos dos doentes examinados.

Conclusão

A DCB, como doença neurodegenerativa rara, continua envolta em dúvidas, devido à multiplicidade com que se apresenta, apesar dos aspectos clínicos particulares. Este trabalho experimentou a capacidade de neurologistas diferenciados em Doenças do Movimento para distinguir entre imagens de doentes com DCB e DP. Por se tratar de um trabalho qualitativo, é-nos possível avaliar as imagens individualmente e integrá-las no contexto clínico dos

participantes. Consideramos, todavia, que é do maior interesse a realização de um estudo quantitativo, com uma amostra mais ampla de doentes, utilizando a morfometria baseada em voxel (VBM)⁴⁵, comparando-a estatisticamente com uma amostra de indivíduos saudáveis, de molde identificarmos quantitativamente as diferenças encontradas. Atendendo à baixa incidência da doença, será mesmo imprescindível um esforço multicêntrico, com a aplicação de critérios uniformizados e incremento dos estudos necrópsicos, promovendo a sensibilização para a necessidade de sabermos mais sobre a doença. Do mesmo modo, será interessante utilizar a PET com RAC na exploração de outras entidades do espectro parkinsoniano, comparando-se cada uma entre si.

Em suma, esperamos, com este trabalho, ter conseguido oferecer um contributo para a compreensão de uma enfermidade complexa e, por isso, ainda pouco reconhecida. Desejamos que possa representar um incentivo e até um auxílio para posteriores investigações e que, ajudando a desvendar os mecanismos da doença, possa participar na revelação da chave de uma melhoria diagnóstica, prognóstica e terapêutica.

Referências Bibliográficas

- 1 – Rebeiz JJ, Kolodny EH e Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol.* 1968; 18, 20 – 33.
- 2 – Komori T, Arai N, Oda M, *et al.* Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 1998; 96, 401 – 408.
- 3 – Volicer L, McKee A, Hewitt S. Dementia. *Neurol Clin.* 2001; 19:867 – 885
- 4 – Togasaki, DM e Tanner, CM. Epidemiologic aspects. *Adv Neurol.* 2000; 82, 53 – 59.
- 5 – Vanek ZF, Jankovic J. Distonya in corticobasal degeneration. *Adv Neurol.* 2000;82:61-7.
- 6 – Schneider JA, Watts RL, Gearing M, *et al.* Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology.* 1997; 48, 959 – 969.
- 7 - Litvan I, Grimes DA e Lang AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol.* 2000; 82, 183 – 196.
- 8 – Murray R, Neumann M, Forman MS, *et al.* Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology.* 2007; 68, 1274 – 1283.
- 9 – Riley DE, Lang AE, Lewis A, *et al.* Cortical–basal ganglionic degeneration. *Neurology.* 1990; 40, 1203 – 1212.
- 10 – Gibb WR., Luthert PJ, e Marsden CD. Clinical and pathological features of corticobasal degeneration. *Adv Neurol.* 1990; 53, 51 – 54.
- 11 – Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord.* 2003; 18, 1224 – 32.

- 12 – Lang AE. Corticobasal degeneration: selected developments. *Mov Disord.* 2003; 18 (suppl 6), S51 – 56.
- 13 – Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, *et al.* Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64, 184 – 89.
- 14 – Litvan I, Agid Y, Goetz C, *et al.* Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1997; 48, 119 – 125.
- 15 - Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, *et al.* The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain.* 2005. 128; 1996 – 2005.
- 16 - Bathia KP, Lee MS, Rinne JO, *et al.* Corticobasal degeneration look-alikes. *Adv Neurol.* 2000; 82, 169 – 82.
- 17 – Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55, 181 – 184.
- 18 – Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, *et al.* The accuracy of diagnosis of Parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002; 125, 861 – 870.
- 19 – Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl.* 2006; 70, 9 – 15
- 20 – Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, *et al.* Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1992; 31, 184 – 192.
- 21 – Farde L, Hall H, Ehrin E. Quantitative Analysis of D2 Dopamine Receptor Binding in the Living Human Brain by PET. 2010; 231(4735), 258 – 261.

- 22 – Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Pogarell O, et al. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Mov. Disord.* 1997; 12 (1), 33 – 38.
- 23 – Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013; 80(5), 496 – 503
- 24 – Watabe H, Ikoma Y, Kimura, Y, et al. PET kinetic analysis--compartmental model. *Annals of Nuclear Medicine.* 2006; 20(9), 583 – 8.
- 25 – Lammertsma AA e Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *NeuroImage.* 1996; 4(3 Pt 1), 153 – 8.
- 26 – Doran M, du Plessis DG, Enevoldson TP, et al. Pathological heterogeneity of clinically diagnosed corticobasal degeneration. *J Neurol Sci.* 2003; 216, 127 – 134.
- 27 – Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain.* 2010; 133, 2045 – 2057.
- 28 – Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology.* 1999; 53(4), 795 – 795.
- 29 – Laureys S, Salmon E, Garraux G, et al. 1999. Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *J. Neurol.* 1999; 246, 1151 – 1158.
- 30 – Nagasawa H, Tanji H, Nomura H, et al. PET study of cerebral glucose metabolism and fluorodopa uptake in patients with corticobasal degeneration. *J. Neurol. Sci.* 1996; 139, 210 – 217.

- 31 – Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, *et al.* Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism, and cognitive impairment in corticobasal degeneration. *Arch Neurol.* 1998; 55, 609 – 614.
- 32 – Laureys S, Salmon E, Garraux G, *et al.* Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *J Neurol.* 1999; 246, 1151 – 1158.
- 33 – Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, *et al.* Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm.* 2005; 112, 677 – 692.
- 34 – Klaffke S, Kuhn AA, Plotkin M, *et al.* Dopamine transporters, D2 receptors, and glucose metabolism in corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2006; 21, 1724 – 1727.
- 35 – Frisoni GB, Pizzolato G, Zanetti O, *et al.* Corticobasal degeneration: neuropsychological assessment and dopamine D2 receptor SPECT analysis. *Eur. Neurol.* 1995; 35, 50 – 54.
- 36 – Laere K, Clerinx K, D'Hondt E, *et al.* Combined striatal binding and cerebral influx analysis of dynamic ¹¹C-raclopride PET improves early differentiation between multiple-system atrophy and Parkinson disease. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine.* 2010; 51(4), 588 – 95.
- 37 – Rinne UK, Laihinén A, Rinne JO, *et al.* Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1990; 5, 55 – 59.
- 38 – Kaasinen V, Ruottinen HM, Nagren K, *et al.* Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with [¹¹C]raclopride and [¹¹C]N-methylspiperone. *J Nucl Med.* 2010; 41, 65 – 70.

39 – Antonini A, Leenders KL, Reist H, *et al.* Effect of age on D2 dopamine receptors in normal human brain measured by positron emission tomography and ¹¹C-raclopride. *Arch Neurol.* 1993; 50 (5), 474 – 480.

40 – Savoiaro M, Grisoli M, Girotti F. Magnetic resonance imaging in CBD, related atypical parkinsonian disorders, and dementias. *Adv Neurol.* 2000; 82, 197 – 208.

41 – Soliveri P, Monza D, Paridi D, *et al.* Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1999; 53, 502 – 07.

42 – Ukmar M, Moretti R, Torre P, *et al.* Corticobasal degeneration: structural and functional MRI and single-photon emission computed tomography. *Neuroradiology.* 2003; 45, 708 – 712.

43 – Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology.* 1999; 53, 1969 – 74.

44 – Pavese N, Evans A, Tai Y, *et al.* Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease: a PET study. *Neurology.* 2006; 67, 1612 – 17.

45 – Whitwell JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *J Neurosci.* 2009; 29(31), 9661 – 4.

Nota: A redação deste trabalho não respeitou as normas estabelecidas pelo Acordo Ortográfico de 1990.