



O QUANTITATIVE SUSCEPTIBILITY MAPPING (QSM) COMO BIOMARCADOR NA NEUROIMAGEM DA DOENÇA DE PARKINSON

Emilly Rennale Freitas de Melo¹, Júlia Simões Oliveira², Lucas Marinho de Menezês³,
Vitória Gabrielle Ferreira Costa⁴, Ezymar Cayana⁵.

^{1,2,3,4} Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande
⁵ Professor Adjunto do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

emilly.melo@ee.ufcg.edu.br¹, jusimoes9@gmail.com², lucas-marinho16@hotmail.com³,
vgabrielle-@hotmail.com⁴, egcayana@gmail.com⁵.

RESUMO: O *Quantitative susceptibility mapping*¹ (QSM) é uma técnica recente que tem se mostrado bastante promissora para auxiliar o diagnóstico e o tratamento da Doença de Parkinson (DP) precoce em virtude da sua sensibilidade às variações dos níveis de ferro, sendo capaz de atuar como biomarcador em distintos aspectos da doença. O diagnóstico clínico da DP, fundamentado em sintomas e boas respostas à levodopa, pode ser direto, embora possa acontecer já em estados tardios da doença. Assim, esta revisão visa apresentar um panorama consistente a partir de duas perspectivas complementares: uma metodológica focada nas novas abordagens do QSM como um biomarcador da DP; seguida por uma perspectiva clínica, a partir da análise de 12 artigos selecionados após buscas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Como resultados, pelo mapeamento total do cérebro, evidenciou-se que o QSM é um biomarcador importante da DP precoce pelo fato da distribuição espacial das alterações de QSM da DP ser compatível com os valores do hipometabolismo da glicose e da patologia de Levy, característicos do desenvolvimento da doença. Vários estudos a partir do QSM foram capazes de sondar a integridade da substância negra e, como o QSM se demonstrou superior aos protocolos convencionais de imagem por ressonância magnética na representação do núcleo subtalâmico e do globo pálido ($p < 0,01$), indicou-se sua pertinência no planejamento pré-cirúrgico do tratamento da DP pela Estimulação Cerebral Profunda.

Palavras-chave: *Quantitative susceptibility mapping*, Parkinson, biomarcador, neuroimagem.

¹ Quantitative susceptibility mapping - Mapeamento de susceptibilidade quantitativa.



INTRODUÇÃO

O *Quantitative susceptibility mapping* (QSM) é uma técnica não-invasiva de Imagem por Ressonância Magnética (MRI) recente que, ao mensurar a distribuição espacial de susceptibilidade magnética em um objeto, tem se mostrado bastante promissora para auxiliar o diagnóstico e o tratamento da Doença de Parkinson (DP) precoce em virtude da sua alta sensibilidade às variações dos níveis de ferro (LIU *et al*, 2015; HAACKE *et al* 2014), sendo capaz de atuar como biomarcador em distintos aspectos da doença.

O diagnóstico clínico da DP, fundamentado em sintomas e boas respostas à levodopa, pode ser direto. Contudo, sinais sutis, atípicos ou ambíguos juntamente com respostas não-convincentes à levodopa podem tornar o diagnóstico inconclusivo. Quando há dúvida clínica, a análise de imagens pode ser decisiva (BOOTH *et al*, 2015). Assim, inovações para o estudo *in vivo* a fim de identificar possíveis mecanismos patológicos da DP são altamente desejáveis.

Um dos potenciais mecanismos é o estresse oxidativo devido ao acúmulo excessivo de ferro no cérebro. No cérebro em envelhecimento, esse acúmulo resulta em neurotoxicidade, disfunção neural e inflamações crônicas, como também aumenta a agregação da α -sinucleína e alterações dopaminérgicas (AYTON e LEI, 2014). Essas consequências evidenciam a relevância do ferro na patogênese do Parkinson por sua capacidade de, ao agir em conjunto com a α -sinucleína, induzir a patologia de Levy; como também, pela possibilidade de catalisar reações de oxidação da dopamina, gerando produtos tóxicos (HARE e DOUBLE, 2016).

Contudo, até a data de constituição deste trabalho, não há evidências suficientes que garantam que as mudanças nos níveis de ferro estejam relacionadas com as causas ou com as consequências da DP (AYTON e LEI, 2014). Não obstante, o QSM tem se mostrado sensível o suficiente para detectar alterações na distribuição de ferro na DP precoce em distintas regiões cerebrais, inclusive além das áreas de interesse, o que foi demonstrado por meio da análise do mapeamento completo do cérebro (ACOSTA-CABRONERO *et al*, 2017).

Portanto, esta revisão tem por objetivo apresentar um panorama consistente a partir de duas perspectivas complementares: (1) uma metodológica focada nas novas abordagens do QSM como um biomarcador da DP; seguida por (2) uma perspectiva clínica, pelo direcionamento de questões clínicas que esse tipo de análise por neuroimagem proporciona.



METODOLOGIA

A presente revisão bibliográfica fundamentou-se em buscas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), com as palavras-chave: *parkinson*, *qsm*, *clinical*² e *imaging*³. Foram selecionados estudos em humanos, em língua inglesa e publicados nos últimos cinco anos, sendo gerados 170 artigos que foram analisados por dois examinadores independentes, os quais escolheram 12 para a elaboração dessa revisão a fim de cumprir com os objetivos estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio de uma abordagem total do cérebro, recentemente evidenciou-se como o QSM é um biomarcador importante da DP precoce pelo fato da distribuição espacial das alterações de QSM da DP ser compatível com os valores do hipometabolismo da glicose e da patologia de Levy - característicos do desenvolvimento da doença-, não apenas nas regiões de interesse, como a substância negra (SN), mas também em diversas áreas do tronco encefálico e do córtex (Figura). No tronco encefálico, as principais regiões reveladas foram a ponte rostral, incluindo os tratos piramidais e as áreas tegmentais pontinas; o pedúnculo cerebelar superior e o mesencéfalo caudal, onde as alterações de susceptibilidade parecem se espalhar e, possivelmente, incluem os núcleos da *raphe* dorsal e o oculomotor. Já no córtex, as regiões temporal, pré-frontal, occipito-parietal, insular e cerebelar estiveram também envolvidas - embora as duas últimas menos fortemente (ACOSTA-CABRONERO *et al*, 2017).

Estudos a partir do QSM foram capazes de sondar a integridade da SN, encontrando aumento de susceptibilidade na SN bilateral e também no núcleo rubro contralateral ao membro mais afetado na DP precoce, em comparação com os controles saudáveis (He *et al*, 2015). Os valores encontrados foram positivamente correlacionados com a duração da doença e com as pontuações da Escala de Classificação Unificada para a Doença de Parkinson-III (UPDRS-III), o que reitera o valor do QSM como um biomarcador não-invasivo para a DP precoce (HE *et al*, 2015; BROSKI *et al*, 2014).

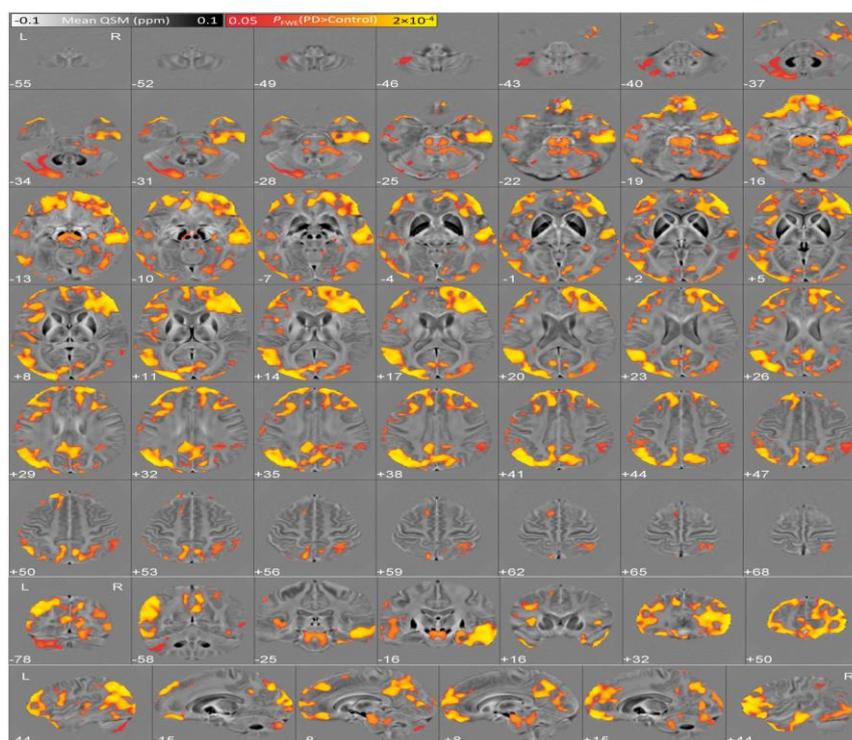
Ademais, o QSM demonstrou-se superior aos protocolos convencionais de imagem por MRI na representação do núcleo subtalâmico (NS) e do globo pálido (GP), com $p < 0,01$

² Clinical - clínico.

³ Imaging - imagem.

(LI *et al*, 2015; LIU *et al*, 2013; WEINGARTEN *et al*, 2015). O NS é um dos principais alvos estereotáxicos na neurocirurgia, e sua imagem é difícil em virtude de sua forma biconvexa, pequeno tamanho, orientação espacial oblíqua e proximidade com a SN. Assim, ter sua visualização acurada é essencial, de modo que o QSM é a técnica mais promissora por melhor diminuir as distorções e pela alta sensibilidade, o que facilita as distinções (CHANDRAN *et al*, 2015).

Figura - Grupos estatísticos de QSM baseados em aglomerados para o contraste corrigido pela idade. Os valores de QSM foram maiores na DP do que nos controles.



Fonte: ACOSTA-CABRONERO *et al*, 2017.

Nesse contexto, percebe-se como o QSM pode aperfeiçoar o tratamento da DP pela Estimulação Cerebral Profunda (ECP), uma vez que o GP e, sobretudo, o NS têm sido identificados como áreas ótimas para a implantação dos eletrodos estimulantes cuja localização adequada é imprescindível para promover os efeitos desejados e para minimizar os efeitos colaterais (LI *et al*, 2015).

Por fim, é pertinente destacar que as alterações do QSM ainda não podem ser relacionadas com parâmetros clínicos, pois é preciso investigação futura com maior poder estatístico e variância de dados (ACOSTA-CABRONERO *et al*, 2017).



CONCLUSÃO

A ação do QSM como biomarcador destacou-se, sobretudo, pela susceptibilidade magnética ser uma reflexão direta da composição molecular e da arquitetura celular de um tecido, de forma que, a partir da quantificação dessa susceptibilidade magnética, o QSM impõe-se como uma abordagem quantitativa capaz de caracterizar as propriedades normais ou patológicas dos tecidos, justificando a sua relevância no mapeamento do ambiente bioquímico do cérebro com DP *in vivo*, e na análise da susceptibilidade da SN, NS e GP, mostrando-se como um procedimento valioso para o tratamento da DP pela ECP.

Fica claro, portanto, o elevado potencial do QSM para se tornar um instrumento clínico padrão, sendo uma técnica de MRI não-invasiva e segura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA-CABRONERO, Julio et al. **The whole-brain pattern of magnetic susceptibility perturbations in Parkinson's disease.** *Brain*, vol. 140, p. 118-131, Janeiro 2017.

HE, Nayin et al. **Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping.** *Human Brain Mapping*, vol. 36, p. 4407–4420, Novembro 2015.

LIU, Chunlei et al. **Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications.** *Tomography*, vol. 1, n. 1, p. 3-17, Setembro 2015.

LIU, Tian et al. **Improved Subthalamic Nucleus Depiction with Quantitative Susceptibility Mapping.** *Radiology*, vol. 269, Outubro 2013.

BOOTH, T. C. et al. **The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 1.** *American Journal of Neuroradiology*, Fevereiro 2015.

LI, Wei et al. **Susceptibility-Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping in the Brain.** *J Magn Reson Imaging*, vol. 42, p. 23-41, Julho 2015.



BROSKI, Stephen M. et al. **Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes**. Radiographics, vol. 34, p. 1273-1292, 2014.

AYTON, Scott.; LEI, Peng. **Nigral Iron Elevation Is an Invariable Feature of Parkinson's Disease and Is a Sufficient Cause of Neurodegeneration**. Biomed Research International, Janeiro 2014.

HAACKE, Mark E. et al. **Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions**. Magnetic Resonance Imaging Journal, vol. 33, p. 1-25, Setembro 2014.

CHANDRAN, Arjun S. et al. **Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation**. Journal of Neurosurgery, vol. 124, Janeiro 2016.

WEINGARTEN, Carol P. et al. **Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views**. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, vol. 59, p. 16 - 52, Setembro 2015.

HARE, D. J. ; DOUBLE, K. L. **Iron and dopamine: a toxic couple**. Brain, vol. 139, p. 1026-35, Março 2016.