

Ressonância Nuclear Magnética Em Ataxias Espinocerebelares: Uma Revisão Sistemática

Bolsista: Estela Reckziegel

Orientador: Laura Bannach Jardim, MD, PhD.

Introdução

As ataxias espinocerebelares (SCAs) causadas por mutações que envolvem expansões de poliglutaminas (PoliQ) codificantes (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 e a atrofia dentatorubropalidolusiana, DRPLA) são doenças autossômicas dominantes que levam à degeneração dos sistemas que controlam a coordenação motora, sem tratamento específico. Tamanhos amostrais muito grandes serão necessários nos futuros ensaios clínicos para estas doenças utilizando escalas clínicas como desfechos primários. A ressonância nuclear magnética (RNM) é o candidato a desfecho substituto mais estudado nas SCAs por PoliQ, com resultados conflitantes.

Nosso objetivo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os achados quantitativos em RNM encefálica de pacientes com diagnóstico de SCAs por PoliQ, as correlações entre estes achados e marcadores clínico-moleculares, e a sensibilidade à mudança dos achados.

Artigos sobre SCA1, SCA2, SCA6 e SCA7

Os estudos volumétricos de desenho transversal em sintomáticos com as demais SCA são bastante raros: um estudo sobre SCA1 (48 indivíduos), um sobre SCA2 (20 indivíduos) e um sobre SCA7 (24 doentes). Seus resultados estão descritos na **Tabela 1**. Na SCA1, os volumes de tronco encefálico e ponte se correlacionaram significativamente com as escalas de ataxia, e foram mais sensíveis do que elas para demonstrar mudanças na avaliação de seguimento, após 2 anos.

Indivíduos pré-sintomáticos

Apenas 1 estudo foi realizado em indivíduos pré-sintomáticos com mutações nos genes causais de SCA1 e SCA6. Os resultados foram conflitantes para SCA1 e nenhuma diferença entre indivíduos pré-sintomáticos com SCA6 em relação aos controles saudáveis foi relatada.

Métodos

Dois autores realizaram buscas independentes nas bases PubMed, LILACS e Cochrane database of clinical trials entre janeiro de 1995 e agosto de 2015, sem restrição de idioma. Os termos de busca foram definidos de acordo com a estratégia PICO [população, intervenção, comparador, outcome (desfecho)]. Incluímos termos para população (*spinocerebellar ataxia*, *autosomal dominant cerebellar ataxia*) combinados com palavras chave de intervenção (*magnetic resonance imaging*, *MRI*, *NMR*, *spectroscopy*, *volumetric*, *morphometry*). O processo da revisão seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement*.

Foram incluídos todos os artigos com achados quantitativos de neuroimagem em SCAs por PoliQs, com grupo controle e com no mínimo 20 pacientes por grupo. Esses artigos foram subdivididos de acordo com a técnica utilizada [volumetria, espectroscopia (MRS), *diffusion tensor imaging* (DTI) e outras técnicas].

Resultados

Identificamos 676 artigos nas bases de dados. A **Figura 1** resume a busca e os 18 artigos foram incluídos na revisão.

Figura 1 – fluxograma de buscas

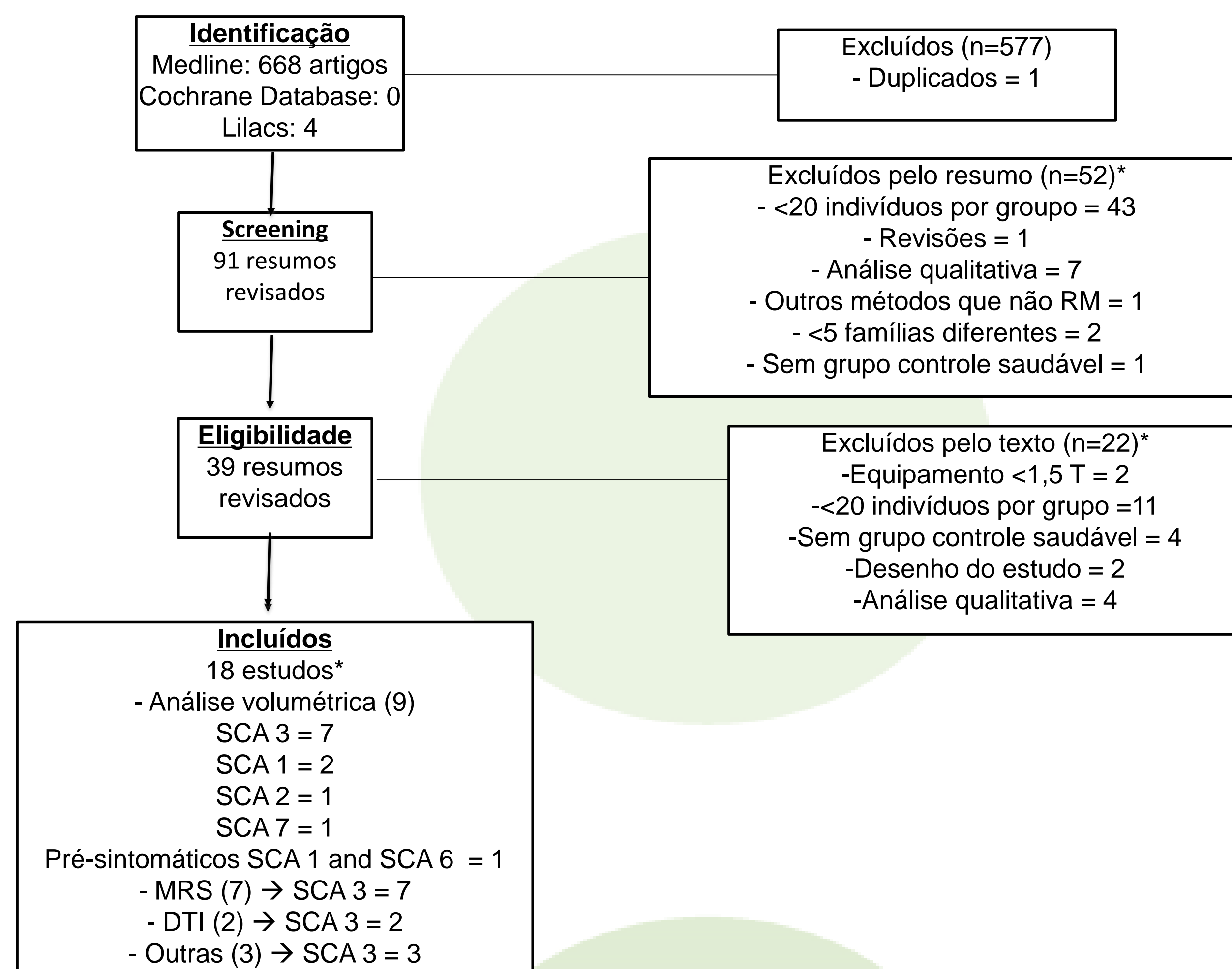


Tabela 1 – Síntese dos achados dos estudos incluídos nessa revisão. Table with columns for Study, SCA, N, Total, Hemispheres, Cerebellum, Brain Stem, Spine, Caudate, Putamen, GPI, Lentiform, Claustrum, Thalamus, Hemispheres, Temporal Lobe, Frontal Lobe, Parietal Lobe, Occipital Lobe, Limbic Lobe, Corpus Callosum. Rows include studies like Nave et al., Schulte et al., D'Abreu et al., Guimarães et al., Reetz et al., De Rezende et al., Hernandez-Castillo et al., Schulte et al., D'Abreu et al., Fahn et al., and Reetz et al.

↓↓ indica que esta SCA apresenta atrofia mais marcada do que outras no mesmo estudo; ↓ (diminuição) ou ↑ (aumento) ou = (sem diferença) no parâmetro ou atrofia da região em comparação a controles (transversal) ou através do tempo (longitudinal); * correlação significativa de atrofia de alguma região específica com escalas clínicas, duração da doença, expansões CAG ou idade de início; ** correlação significativa com testes neuropsicológicos; ° correlação significativa de alterações de substância branca e cinzenta com escalas clínicas, duração da doença, expansões CAG; *** o estudo de Reetz et al, utilizou p<0.001 como limiar para diferença significativa; § diferenças entre lado direito e esquerdo; MJD doença de Machado-Joseph; N número de indivíduos por grupo; NA não avaliado; SCA ataxia espinocerebelar.

Discussão

A presente revisão sistemática revelou inúmeras lacunas e que muita investigação precisa ser planejada no futuro próximo. Pouquíssimos estudos descritivos sobre neuroimagem alcançaram os critérios mínimos de qualidade para as SCAs, com a exceção da SCA3. Os resultados obtidos são insuficientes para se caracterizar a volumetria, a espectroscopia de prótons e a tactografia (DTI), e mais estudos dessa natureza são necessários na SCA1, SCA2, SCA6, SCA7, SCA17 e DRPLA. Estudos que comparem técnicas para definir melhores candidatas como alvo de estudo estão faltando em todas as SCAs. Estudos prospectivos adicionais em todas as SCAs (inclusive a SCA3) são obrigatórios para confirmar que a perda volumétrica em tronco encefálico, ponte, putamen e caudado são biomarcadores sensíveis, ao avaliarem as diferenças nas estruturas e nos metabólitos em estudo através do tempo. Finalmente, faltam estudos em indivíduos assintomáticos para todas as SCAs: coortes de neuroimagem com início em estágios pré-sintomáticos poderão impactar na definição de futuros desfechos de ensaios clínicos.

Artigos sobre SCA3

Seis estudos de volumetria em pacientes com SCA3 (total de 246 indivíduos) com delineamento transversal identificaram atrofia significativa em diversas estruturas encefálicas (**Tabela 1**).

Dois estudos avaliaram a volumetria prospectivamente: em um deles, os achados de volumetria semi-automatizada apresentaram sensibilidade à mudança medida pelo standardized response mean (SRM = média de mudança do escore/desvio padrão da mudança do escore) - -1.1 para volume total do tronco encefálico, -1.5 para volume do putamen e -1.6 para volume do caudado - similares aos da escala clínica Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). O outro estudo seguiu pacientes pela análise voxel based morphometry (VBM) e não encontrou diferenças de volume nas substâncias branca e cinzenta de pacientes com SCA3 após 12,5 meses.

Todos os estudos transversais usando MRS e DTI encontraram anormalidades. Um estudo avaliou prospectivamente os achados de MRS na região superior-posterior do hemisfério esquerdo e não mostrou diferença nos metabólitos após um ano de seguimento.