

NEUROIMAGING EVALUATION OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THE PRECLINICAL PHASE TO THE FULL-FLEDGED SYNDROME

NEUROIMAGEM NO ENTENDIMENTO DA EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: DA FASE PRÉ-SINTOMÁTICA À DOENÇA AVANÇADA.

Betina Bojunga Carvalho
Thayná Pinto Döering
Maria Rita Ronchetti
William Alves Martins
André Luis Palmini

UNITERMOS

DOENÇA DE ALZHEIMER; DEMÊNCIA; COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE; NEURODEGENERAÇÃO; NEUROIMAGEM.

KEYWORDS

ALZHEIMER'S DISEASE; DEMENTIA; MILD COGNITIVE IMPAIRMENT; NEURODEGENERATION; NEUROIMAGING.

SUMÁRIO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, sendo caracterizada por comprometimento cognitivo progressivo. Seu diagnóstico clínico é usualmente tardio, quando já ocorre dano neuronal irreversível.¹ Novas técnicas de neuroimagem têm permitido o estudo *in vivo* da patogenia da DA (ressonância nuclear magnética funcional – *fMRI*, tomografia por emissão de pósitrons - *PET-CT*) representando uma nova esperança para o diagnóstico precoce, prevenção e eventual tratamento desta doença.

SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, characterized by progressive cognitive impairment. Clinical diagnosis is usually late, occurring after induction of irreversible neuronal injury. New neuroimaging techniques allow for the in vivo evaluation of AD pathogenesis (functional magnetic resonance imaging – fMRI, positron emission tomography-computed tomography - PET-CT) representing a new hope for the early diagnosis, prevention and tentative treatment of this disease.

INTRODUÇÃO

Frequentemente as queixas de pacientes, em geral da terceira idade, giram em torno de déficit da memória associado ao prejuízo de ao menos uma das funções cognitivas (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas) que, em seu conjunto, podem corresponder a sintomas iniciais de demência. Com o aumento da expectativa de vida, esse tipo de queixa torna-se cada vez mais comum, impactando diretamente sobre a qualidade de vida do paciente.

A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem cerebral caracterizada como demência progressiva, ocorrendo em indivíduos de meia-idade ou idade avançada e comprometendo, primariamente, a memória anterógrada. Esse déficit de memória é irreversível, com contínuo declínio cognitivo e distúrbios comportamentais.¹ A DA representa 60-70% de todas as demências, acometendo 6% da população acima de 65 anos. Em 2030, a estimativa é de que esse número atinja 63 milhões de pessoas no mundo inteiro, tornando-se um grave problema de saúde pública.²

Com espectro extenso, desde a doença pré-clínica, passando pelo Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) até atingir a síndrome manifesta da DA, diferentes conceitos e fases evolutivas necessitam ser bem caracterizados para seu correto manejo, de forma a incluir as novas tecnologias de diagnóstico por imagem que, potencialmente, podem permitir seu diagnóstico precoce. O CCL representa um estado intermediário de função cognitiva entre as alterações relacionadas ao envelhecimento natural e aquelas que preenchem os critérios para o diagnóstico de demência estabelecido pelo DMS-V.³ O CCL apresenta dois subtipos: as formas amnésica e não-amnésica, a primeira com maior probabilidade de evoluir para DA.⁴

O entendimento da patogenia e fisiopatologia da DA, principalmente das relações causais e da sequência cronológica de deposição amilóide e formação dos emaranhados neurofibrilares, com conseqüente disfunção neuronal, é importante para a classificação da severidade da doença e para o desenvolvimento de potencial tratamento. Hipóteses atuais sobre a patogênese da DA sugerem que o acúmulo de peptídeos β -amilóides desempenha importante papel e representa um evento precoce na evolução desta patologia por induzir disfunção e perda sináptica causando morte neuronal e o conseqüente declínio cognitivo.⁵ (Figura 1)

Avanços tecnológicos levaram a um melhor uso da neuroimagem, tanto morfoestrutural quanto funcional, para auxiliar no diagnóstico de demência.⁶ Baseado no conhecimento atual da fisiopatologia, a DA começa até 10 anos antes do início dos sintomas até seu diagnóstico clínico definitivo (Figura 1). Exatamente neste longo intervalo temporal e antes das manifestações clínicas da síndrome demencial, é que deve ser dada ênfase para a identificação destes indivíduos através de técnicas de neuroimagem estrutural, funcional e

metabólica (ressonância nuclear magnética – RNM, PET-CT, amyloid PET-CT) propiciando intervenção que minimize ou retarde tal desfecho.⁵

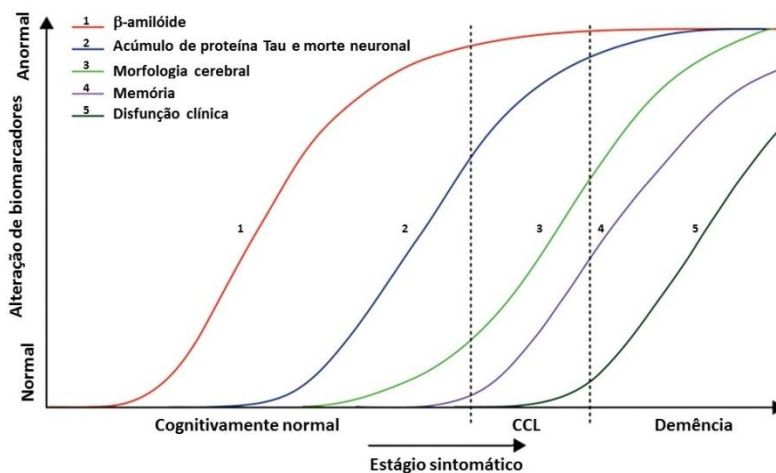


Figura 1 - Modelo hipotético da cadeia patológica em DA, como visto pela modificação de biomarcadores.⁵

O Novo Entendimento da Doença de Alzheimer

Sabe-se que o envelhecimento natural provoca perda da massa encefálica com redução tanto do volume global quanto regional do cérebro, envolvendo principalmente o córtex pré-frontal e o hipocampo. Além disto, pode ocorrer a deposição progressiva de amilóide cerebral em indivíduos com função cognitiva normal.⁷ Há um razoável consenso quanto à noção sobre o espectro da evolução clínica das demências, desde o funcionamento cognitivo normal no idoso até alterações leves e progressivamente mais graves de memória, funções executivas e outras esferas da cognição, atingindo o estágio demencial. Este entendimento sugere que a DA apresenta vários estágios pré-demenciais ou não-demenciais, antes que se inicie o quadro de demência propriamente dito. Sendo assim, o diagnóstico precoce é fundamental para estratégias preventivas e terapêuticas.⁸

No CCL amnésico, considerado um estágio pré-demencial, a combinação de achados morfoestruturais e funcionais como a atrofia hipocampal, o hipometabolismo temporal e parietal e o acúmulo de placas amilóides, constituem forte indicativo de potencial evolução para a síndrome da DA.⁴ Como já referido, a DA é definida por uma disfunção da memória com apresentação insidiosa e fase pré-sintomática longa. Pacientes nesta fase são caracterizados como indivíduos sem déficit cognitivo objetivo ou sem evidência de outros biomarcadores neurodegenerativos, mas com evidência de deposição amilóide, o que pode auxiliar na tentativa de prevenção e de modificação do tratamento nessa etapa da doença.^{6,7} Quando aparecem sintomas cognitivos que interferem nas funções diárias e em outras habilidades mentais, além do

comprometimento da memória, são preenchidos os critérios para o diagnóstico de demência.⁶ Nessa fase há depósito mais evidente de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares, espalhando-se do neocórtex temporal mesial para outras regiões corticais e subcorticais, além de outras alterações estruturais e funcionais, como a redução do metabolismo regional de glicose.¹

Neuroimagem na Avaliação da Evolução e no Diagnóstico da Doença de Alzheimer

As técnicas de neuroimagem são divididas em estruturais e funcionais, de acordo com a informação primária que elas fornecem. Além disso, alguns desses estudos por imagem podem fornecer informações tanto estruturais quanto funcionais, como a *fMRI* e o *PET-CT* para identificação de *β -amyloid*.⁶ Atualmente, exames de imagem estrutural como a tomografia computadorizada (TC) e a RNM, são usados para auxiliar no diagnóstico de demência pela DA e para descartar causas reversíveis e tratáveis de demência. A RNM possibilita o diagnóstico precoce e auxilia no controle evolutivo dos principais quadros de demência.⁸ Tem sido utilizada para estudar pacientes com CCL que têm alto risco de progressão para DA. Esses estudos demonstram que os volumes hipocampais e corticais nas regiões parietais e temporolaterais conseguem prever a chance de progressão (Figura 2), porém o uso de exame de imagem estrutural tem limitações diagnósticas, sendo mais útil em casos avançados, especialmente em casos com degeneração focal.⁹

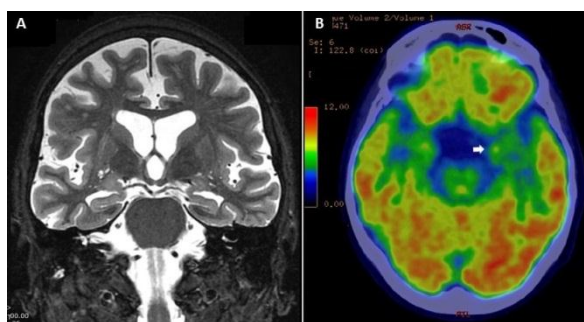


Figura 2 - Paciente de 61 anos com déficit de memória progressivo. A) RNM de encéfalo coronal em T2 evidencia atrofia hipocampal moderada; B) FDG-PET axial demonstra hipometabolismo temporal mesial (seta), consistente com DA inicial. (Imagem cedida pelo InsCer – Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul)

Já a *fMRI* é baseada no princípio de que atividade neuronal aumentada está associada com uma resposta hemodinâmica local envolvendo aumento de fluxo e volume sanguíneo cerebral.⁹ Assim, mede as intensidades de sinal associadas com o fluxo sanguíneo cerebral durante atividades funcionais cognitivas e de memória. No paciente com DA, esse exame mostra diminuição da atividade cerebral em região parietal e hipocampal com atividade cortical

relativamente mais alta em córtex primário, que não costuma ser afetado pela doença.⁶

O *PET-CT* constitui-se em tecnologia de imagem híbrida com a sobreposição da tomografia computadorizada do crânio (morfoestrutural) e a tomografia por emissão de pósitrons (funcional, metabólica ou molecular) utilizando radiofármacos como o [¹⁸F] FDG (análogo da glicose – fluorodesoxiglicose - marcado com o radionuclídeo flúor-18), o qual quantifica o metabolismo neuronal da glicose, permitindo a diferenciação de alguns dos tipos de demência conforme a topografia das regiões corticais com metabolismo glicolítico alterado, auxiliando, conseqüentemente, no manejo diagnóstico e no tratamento.⁹ Em pacientes com DA, há redução do metabolismo nas regiões parietais, temporais mesiais, superiores e posteriores, além de diminuição importante no giro do cíngulo (Figura 3).⁹ Este padrão topográfico típico de alteração do metabolismo cortical, auxilia na diferenciação de pacientes com DA daqueles com outros tipos demências e dos indivíduos cognitivamente normais. Entretanto, em pacientes com CCL, ocorre redução do metabolismo glicolítico nestas mesmas regiões cerebrais, porém de menor intensidade e sem o correlato clínico, possuindo valor preditivo de evolução para DA, principalmente naqueles carreadores de APOE ε4 (gene associado ao maior risco de DA).⁶

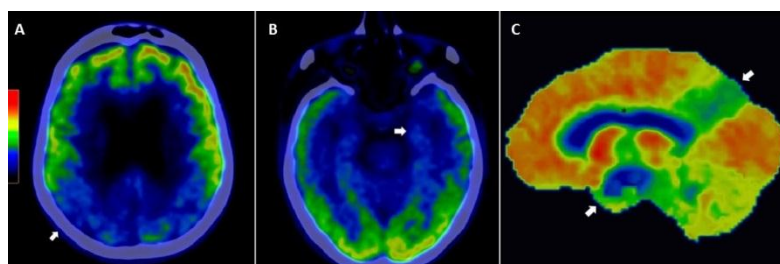


Figura 3 - FDG-PET, corte axial (A e B) e sagital (C). A) Observe o hipometabolismo acentuado nas regiões parietais bilateralmente (seta); B) Hipometabolismo temporal mesial acentuado (seta); C) Reconstrução sagital demonstra hipometabolismo parietal, temporal (setas) e no giro do cíngulo (asterisco), compatíveis com DA moderada. (Imagem concedida pelo InsCer – Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul)

Novos exames de neuroimagem funcional como o *amyloid PET-CT*, que utiliza radiofármacos como [¹¹C]-PIB (*Pittsburgh Compound B*) e o [¹⁸F] Florbetaben, permitem avaliar a carga de amilóide cortical. Antes do surgimento desta nova tecnologia, os depósitos de proteína só poderiam ser observados através de estudo histopatológico, por biópsia ou necropsia. Com o desenvolvimento do *PET-CT*, consegue-se avaliar a carga de amilóide *in vivo*.⁶ Há sugestão de que o [¹¹C]PIB ou o [¹⁸F] Florbetaben tem maior sensibilidade e especificidade para discriminar casos clínicos prováveis de DA.¹⁰ Pacientes com CCL com aumento de ligação com o [¹¹C]PIB tem maior chance de progredir para

DA. Além disso, a imagem amilóide possibilita diferenciar DA das demências com corpos de Lewy e frontotemporal, que estão associadas à menor deposição de amilóide.¹⁰ Pacientes com DA apresentam aumento significativo da concentração neocortical de [¹⁸F] Florbetaben. A maioria dos pacientes com DA e CCL (96% e 60%, respectivamente) apresentam retenção cortical difusa deste radiofármaco. Em contraste, somente 9% dos pacientes com degeneração lobar frontotemporal, 25% de pacientes com demência vascular, 29% dos indivíduos com demência de corpos de Lewy e 16% em indivíduos controles normais demonstram retenção cortical. Nenhum indivíduo com doença de Parkinson apresentou retenção cortical de amilóide.¹¹

Portanto, o *PET-CT* com marcadores da carga amilóide permite um significativo avanço no diagnóstico precoce e, possivelmente, no tratamento da DA (Figura 4), através da detecção pré-sintomática e de estudos da progressão da doença, sendo aprovado para uso clínico pelo FDA nos Estados Unidos da América desde 2012. Em recente publicação do estudo fase 1b PRIME Trial (dados preliminares), que utilizou o aducanumab (anticorpo monoclonal humano contra A β -amilóide), ficou evidenciada a redução das placas amilóides medidas através do *PET-CT* em pacientes com CCL e DA leve tratados por 54 semanas. Houve estabilização da evolução clínica da DA avaliada através do Mini Exame do Estado Mental e da Escala de Avaliação Clínica da Demência. Tal estudo está em fase intermediária, porém permite a identificação de horizonte de esperança para o tratamento desta devastadora doença, cuja prevalência deverá aumentar nas próximas décadas.¹²

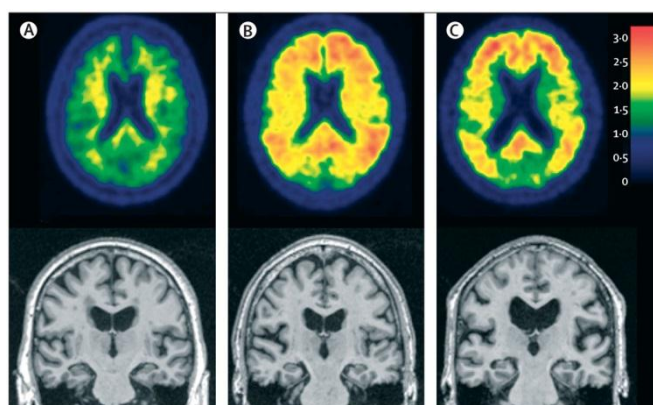


Figura 4 - A) Indivíduo cognitivamente normal, sem evidência de placa β -amilóide no amyloidPET com [¹¹C]-PIB e sem evidência de atrofia na RM. B) Indivíduo cognitivamente normal, sem evidência de atrofia neurodegenerativa na RM, mas com significativo depósito β -amilóide no amyloidPET. C) Indivíduo com demência e diagnóstico de DA, um estudo de amyloidPET positivo e atrofia neurodegenerativa na RM.⁵

CONCLUSÃO

Dentro do espectro clinico-patológico na DA, o qual se inicia em indivíduos normais com biomarcadores positivos, passando por períodos sintomáticos leves como a CCL até estágios mais avançados de demência, o desafio do diagnóstico precoce se torna cada vez mais essencial como ferramenta para avaliar possíveis tratamentos do paciente. Nesse contexto, a neuroimagem é insuperável, pois analisa o binômio estrutura-função *in vivo*, descarta causas reversíveis e estima o risco de progressão, mesmo em pacientes assintomáticos. Novas técnicas, como a *fMRI*, o *PET-CT* com [¹⁸F]-FDG e marcadores de *β-amyloid*, auxiliam no estabelecimento de critérios para interferência terapêutica precoce na tentativa de modificar a evolução natural da DA.

REFERÊNCIAS

1. Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 519-27.
2. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, et al. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17:63-67.
3. American Psychiatric Association. DMS-V: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
4. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med* 2011; 364:2227-34.
5. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust Wj, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010 Jan; 9(1):119-28.
6. Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, et al. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 161-72.
7. Nasrallah IM, Wolk DA. Multimodality Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Dementias. *J Nucl Med* 2014; 55:2003-11.
8. Palmieri AL. Continuum cognitivo do envelhecimento / Biomarcadores moleculares nas demências. (Comunicação pessoal)
9. Tartaglia MC, Rosen HJ, Miller BL. Neuroimaging in Dementia. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan; 8(1):82-92.
10. Herholz K, Ebmeier K. Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2011; 10: 667-70.
11. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, et al. Amyloid imaging with ¹⁸F-Florbetaben in Alzheimer's disease and other dementias. *J Nucl Med* 2011; 52:1210-7.
12. Abstract #269. PRIME trial. In: 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological Disorders in Nice, France. Presented on March 20, 2015.