

## SEGMENTAÇÃO DO CEREBELO PELA TÉCNICA CERES NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Gabrielle A. L. Lopes\*, Jean L. R. Paiva, Thiago J. R. Rezende, Bruno M. Campos, Iscia L. Cendes, Marcondes C. F. Junior.

## Resumo

A doença de Machado-Joseph (MJD) é uma ataxia espinocerebelar (SCA) neurodegenerativa até o momento sem tratamento específico. Nos últimos anos, diversos resultados promissores na busca por tratamentos farmacológicos para a doença tem sido descritos. Contudo, a limitada disponibilidade de biomarcadores associada à evolução lentamente progressiva da MJD/SCA3 pode impedir ou dificultar muito a detecção dos efeitos terapêuticos em ensaios clínicos. Nesse sentido, os exames de neuroimagem pela possibilidade de realização *in vivo*, pela segurança e pelo fato de não serem invasivos, constituem ferramentas ideais. Neste trabalho, utilizamos a técnica CERES, ainda não utilizada na MJD/SCA3, para a segmentação do cerebelo de pacientes com MJD/SCA3. Porém, os resultados obtidos foram discrepantes do que é observado nos estudos neuroanatômicos, evidenciando falhas desta ferramenta.

**Palavras-chave:** doença de Machado-Joseph; ataxia espinocerebelar tipo 3; ressonância magnética; CERES.

## Introdução

A MJD/SCA3 embora relativamente rara, é a SCA mais prevalente no Brasil e no mundo<sup>1</sup>, sendo a ataxia cerebelar progressiva a primeira manifestação da doença em mais de 90% dos casos.<sup>2,3</sup>

Apesar de o estudo isolado das alterações neuroanatômicas não possibilitar o diagnóstico definitivo da doença, na última década, as técnicas de mapeamento do SNC tem contribuído bastante para a compreensão acerca da progressão da doença desde a fase subclínica até a final.

Nos últimos anos, diversos resultados promissores na busca por tratamentos farmacológicos para a doença tem sido descritos. Contudo, a limitada disponibilidade de biomarcadores associada à evolução lentamente progressiva da MJD/SCA3 pode impedir ou dificultar muito a detecção dos efeitos terapêuticos em ensaios clínicos. Nesse sentido, os exames de neuroimagem pela possibilidade de realização *in vivo*, pela segurança e pelo fato de não serem invasivos, constituem ferramentas ideais.

Esta pesquisa, portanto, em um primeiro momento, tinha como objetivo correlacionar a espessura do córtex cerebelar obtida por meio da CERES com os parâmetros clínicos e genéticos observados no grupo de pacientes com MJD/SCA3 (Tabela 1).

TABELA 1. Dados clínicos e genéticos dos sujeitos

	Pacientes (n=91)	Controles (n=91)
Idade	48,44 ± 12,64	48,44 ± 12,49
Duração	10,48±6,67	—
SARA	13,69 ± 8,86	—
CAG	71,96 ± 3,76	—

\*(média ± desvio-padrão)

## Resultados e Discussão

Para a análise estatística foi utilizado o teste GLM (*Generalized Linear Model*) e a correção de Bonferroni, sendo  $p \leq 0,05$  considerado significativo.

Porém, os resultados foram discrepantes do que é observado nos estudos neuroanatômicos pois observamos um aumento da espessura e do volume do cerebelo dos pacientes quando comparados aos

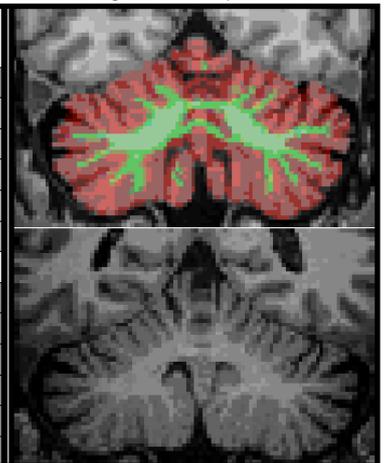
controles saudáveis, conforme demonstrado na Tabela 2.

Uma das principais limitação da CERES é o tamanho da biblioteca de imagens segmentadas manualmente (apenas 10 imagens atlas). Outra limitação, por sua vez, consiste na imprecisão da ferramenta CERES em delimitar líquido-substância cinzenta e substância cinzenta-substância branca e realizar a normalização da intensidade de cinza das imagens de ressonância magnética, conforme exemplifica a Figuras 1 de um dos nossos pacientes SCA3.

TABELA 2. Segmentação do córtex cerebelar por espessura em pacientes SCA3 e controles saudáveis. (média ± desvio-padrão)

	Pacientes n=91	Controles n=91	p
Córtex	4,50 ± 0,17	4,58 ± 0,10	<0,01
I-II	2,04 ± 0,50	1,30 ± 0,36	<0,01
III	3,61 ± 0,40	3,03 ± 0,39	<0,01
IV	4,89 ± 0,16	4,75 ± 0,20	<0,01
V	4,93 ± 0,17	4,80 ± 0,17	<0,01
VI	5,00 ± 0,14	4,94 ± 0,08	<0,01
Crus I	4,58 ± 0,30	4,66 ± 0,19	0,54
Crus II	4,36 ± 0,37	4,56 ± 0,20	<0,01
VIIIB	4,60 ± 0,29	4,74 ± 0,16	<0,01
VIIIA	4,59 ± 0,26	4,72 ± 0,15	<0,01
VIIIB	4,06 ± 0,51	4,35 ± 0,33	<0,01
IX	2,93 ± 0,48	3,26 ± 0,40	<0,01
X	1,89 ± 0,45	2,16 ± 0,35	<0,01

FIGURA 1. A - Segmentação do cerebelo de um dos pacientes SCA3 - relatório CERES. B - Exame de ressonância magnética do mesmo paciente SCA3.



## Conclusões

Acreditamos, no entanto, que a normalização da intensidade de cinza das imagens de ressonância magnética e bibliotecas maiores impliquem resultados mais fidedignos, abarcando a inesgotável variabilidade de formas e condições, patológicas ou não do cerebelo.

## Agradecimentos

Instituição de fomento: PIBIC/CNPq.

<sup>1</sup>Ruano L. et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42(3):174-83.

<sup>2</sup>Bettencourt C, Lima M. *Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives*. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6:35.

<sup>3</sup>Coutinho P. *Doença de Machado-Joseph. Tentativa de definição*. Tese de Doutorado. Porto: Tipografia Nunes, 1992.

<sup>4</sup>Romero JE, Coupé P, Giraud R, Ta VT, Fonov V, Park MT, Chakravarty MM, Voineskos AN, Manjón JV. CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *Neuroimage*. 2017; 147(15):916-924.