



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

SÉRGIO JOAQUIM DE BARROS SOARES

***A APLICAÇÃO DA PET ¹¹C-Raclopride NO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE
A DEMÊNIA COM CORPOS DE LEWY
E A DOENÇA DE PARKINSON***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

CRISTINA JANUÁRIO

E CO-ORIENTAÇÃO DE:

MIGUEL CASTELO-BRANCO

MARÇO/2014



Using ^{11}C -Raclopride PET in the differential diagnosis between

Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease

Abstract

Background: *Dementia with Lewy Bodies* (DLB) was considered to be an uncommon cause of dementia in the late 1980's. Subsequent recognition that about 20% of dementia cases in older people were associated with lewy body pathology led (1996) to the publication of a diagnostic clinical consensus for this disorder. However, clinical criteria alone are not always sufficient to distinguish *Parkinson's Disease* (PD) and DLB patients in early stages and in atypical presentations. We investigated whether the differential diagnosis between PD and DLB could be valued with ^{11}C -Raclopride (RAC), a D2 post- synaptic PET radiotracer.

Methods: Using RAC PET, we compared three groups: a group with four DLB patients, another one with eleven PD patients and finally, a five healthy volunteers Control group. Two experienced neurologists from the Coimbra's University Hospital have seen the obtained images and evaluated them as DLB, PD and Control. All patients have a probable diagnosis based on the most recent *Gold Standard* clinical criteria for each disease.

Results: We measured the quality of the evaluations, as a supporting diagnostic test, comparing them with the Gold Standard Clinical Diagnostic Criteria (GSCDC). Between both neurologists there was a *strong concordance* and between each of them and the GSCDC there was a *moderate concordance*. We obtained a 100% *Specificity*, a 50% *Sensitivity*, a 100% *Positive Predictive Value* and an 88% *Negative Predictive Value*.

Conclusions: We obtained two different patterns. While the first one was easy to identify as a DLB patient, the second one poses a question: Aren't these patients, PD patients with an earlier start of the demential process?

Keywords: Dementia with Lewy Bodies; ^{11}C -Raclopride; PET; Parkinson's Disease; Dopamine-D2 Receptor.



A aplicação da PET usando o ^{11}C -Raclopride no diagnóstico diferencial entre a Demência com Corpos de Lewy e a Doença de Parkinson

Resumo

Contexto: A *Demência com Corpos de Lewy* (DCL) foi considerada uma causa rara de demência até ao fim da década de 1980. Em 1989, reconheceu-se que cerca de 20% dos casos de demência em idosos estavam associados a *Corpos de Lewy*, o que levou à publicação (1996) de um consenso clínico com critérios para o seu diagnóstico. Contudo, apenas com base neles é difícil fazer-se a distinção entre a *Doença de Parkinson* (DP) e a DCL, principalmente em estádios iniciais ou em apresentações atípicas. Colocamos então a hipótese de que o diagnóstico diferencial entre a DP e a DCL poderia ser valorizado com o ^{11}C -Raclopride (RAC), um radioligando PET pós-sináptico para os recetores dopaminérgicos D2.

Métodos: Usando o RAC PET comparámos um universo de 3 grupos: um primeiro grupo de 4 doentes com DCL, outro de 11 doentes com DP, e por fim um grupo de Controlo de 5 voluntários saudáveis. Dois neurologistas experientes do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra viram as imagens e avaliaram-nas em DCL, DP e Controlo. Todos os doentes têm o diagnóstico *provável* com base nos mais recentes critérios de diagnóstico clínico (CDC).

Resultados: Aferimos a qualidade das avaliações comparando-as com os CDC. Entre os dois neurologistas houve uma *concordância Forte* e entre cada um deles e os CDC houve uma *concordância Moderada*. Obtivemos uma *Especificidade* e um *Valor Preditivo Positivo* de 100%, um *Valor Preditivo Negativo* de 88% e uma *Sensibilidade* de 50%.

Conclusões: Obtivemos dois padrões imagiológicos DCL distintos. O primeiro foi facilmente identificado pelos neurologistas como DCL, enquanto o segundo coloca uma dúvida: não serão estes doentes, afinal, doentes com DP com um quadro demencial mais precoce?

Palavras-chave: Demência com Corpos de Lewy; ^{11}C -Raclopride; PET; Doença de Parkinson; Recetor Dopaminérgico D2.



Introdução

A *Demência com Corpos de Lewy* (DCL) faz parte de um conjunto de doenças neurodegenerativas conhecidas como *α -sinucleinopatias*. *Corpos de Lewy* são inclusões eosinofílicas encontradas no citoplasma de neurónios do córtex cerebral e do sistema límbico, constituídos essencialmente por proteínas derivadas de neurofilamentos, como a *ubiquitina* e a *α -sinucleína*, descobertos originalmente pelo patologista alemão Friedrich Lewy, no início do século XX [1].

A DCL é a segunda causa mais frequente de demência, a seguir à *Doença de Alzheimer* (DA), afetando cerca de 20% dos idosos portadores de demência segundo dados obtidos *post mortem*, sendo ligeiramente predominante no sexo masculino e rara antes dos 60 anos [2,3].

Tomando por base os mais recentes critérios de diagnóstico clínico (CDC-GS) para a DCL, segundo *McKeith* [2] (neste estudo considerámos o diagnóstico clínico como *Gold Standard*), a característica mais representativa desta doença é a flutuação cognitiva (evidente em 50-75% dos doentes), especialmente com variações acentuadas na atenção, sendo mesmo referenciada pelos próprios prestadores de cuidados destes doentes [4]. Outras características fundamentais desta patologia são os sintomas extrapiramidais, intimamente ligados ao défice de dopamina [5] e as alucinações visuais (vívidas, coloridas e tridimensionais), provavelmente associadas a défices corticais de acetilcolina [6].

Tendo características comuns com a DA e a *Doença de Parkinson* (DP), a diferenciação entre estas duas entidades e a DCL constitui um desafio na prática clínica, mesmo para especialistas em doenças do movimento e demências. Cerca de 15 a 20% dos diagnósticos iniciais de DP correspondem, na verdade, a diversas formas de parkinsonismo secundário [7]. O correto diagnóstico desta doença é de extrema importância, pois, para além



do tratamento ter de ser individualizado (os doentes com DCL respondem bem aos inibidores da acetilcolinesterase [8] e são extremamente sensíveis aos efeitos colaterais dos neurolépticos [9]), o prognóstico é, em geral, diferente para cada uma das doenças, sendo mais severo para a DCL [10].

A DCL e a DP são síndromes bem definidas. Contudo, a diferenciação entre ambas é feita ainda com base em critérios orientadores, sendo um destes de cientificidade discutível quando se preconiza aquilo a que se pode denominar de “regra de um ano”, segundo a qual o início da demência concomitante aos sintomas parkinsonianos ou até doze meses após estes se terem iniciado, define a DCL, enquanto a demência que emerge após doze meses de sintomas parkinsonianos é conhecida por Demência associada à Doença de Parkinson [11].

Após a contribuição de *Ehringer e Hornykiewicz*, em 1960, mostrando a primeira evidência direta de uma perda severa de dopamina no núcleo caudado e no putamen em doentes com DP [12], foi encetada uma longa busca sobre o papel da dopamina na regulação da atividade estriada em condições normais e patológicas. No ano seguinte, Okazaki descreveu, pela primeira vez, a relação entre a presença de *Corpos de Lewy* corticais e demência [13].

Os radioligandos marcados com radioisótopos constituem a chave da imagiologia molecular na medicina nuclear, pois têm alta afinidade para um dado recetor em particular e permitem avaliar a sua disponibilidade e medir a afinidade de ligação. Existem diversos radioligandos que podem ser utilizados em diferentes tratamentos das vias dopaminérgicas e não-dopaminérgicas. Os marcadores *DaTSCANTM*, usados na Tomografia por Emissão Fotónica Simples (SPECT), por vezes não permitem extrair qualquer tipo de informação útil para o diagnóstico destes doentes, não permitindo o diagnóstico diferencial dos Síndromes Parkinsonianos [7,14].



O ^{11}C -*Raclopride* (RAC), um radioligando ($T_{1/2} = 20,41$ min) utilizado na Tomografia por Emissão de Positrões (PET), é capaz de se ligar aos recetores dopaminérgicos pós-sinácticos D_2 e D_3 , sendo assim possível identificar estes recetores *in vivo* [15].

Neste contexto, foi feita uma extensa pesquisa bibliográfica sobre a possibilidade de se relacionar a DCL e os radioligandos dopaminérgicos pós-sinácticos D_2 utilizados na PET. No entanto, a investigação levada a cabo não reverteu qualquer estudo onde fosse aplicado um radioligando pós-sináctico a doentes com DCL.

Donde, à luz do conhecimento atual, desconhece-se qual o aspeto da imagem obtida no doente com DCL a partir do RAC PET, e em que medida esta imagem nos poderá ajudar no diagnóstico diferencial com a DP.

Tendo esta problemática como pano de fundo, emerge, como objetivo geral do presente trabalho, investigar se é possível extrair suficiente informação das imagens RAC PET de forma a que possam ser úteis no diagnóstico diferencial entre a DCL e a DP.

A confluência deste conjunto de preocupações induziu-nos a formular a nossa hipótese de investigação que enforma todo este trabalho.

Assim, avaliando o sistema dopaminérgico pós-sináctico, através da PET e utilizando o RAC, colocamos agora a hipótese de que a disfunção deste sistema seria diferente em doentes com DP e em doentes com DCL, e que, através dessa diferença, visível, portanto, naquelas imagens RAC PET, seria possível melhorar o diagnóstico diferencial entre a DCL e a PD.



Materiais e Métodos

Foi feita uma pesquisa no sistema informático de registo dos doentes que são seguidos na consulta de *doenças do movimento* do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (SN - CHUC), após autorização superior, e foram usadas as seguintes palavras-chave: LEWY, LEWI LEVI, LEVY, LEVIS, LEWIS, LEWYS e LEVYS (prevenindo eventuais lapsos ou diferentes formas na grafia), tendo a pesquisa devolvido um resultado de 30 doentes. Destes doentes, e após a consulta detalhada de cada um dos seus processos clínicos, foram excluídos 26: 8 por falecimento, 12 por apresentarem doença avançada, e 6 por apresentarem diagnóstico de *DCL-possível* com base nos CDC-GS de *McKeith* [2]. Deste modo, foram apenas incluídos neste estudo 4 doentes (1 homem e 3 mulheres) com *DCL*, tendo sido reavaliados pelo seu neurologista previamente à realização do exame imagiológico e confirmado o diagnóstico de *DCL-provável*, de acordo com os mesmos critérios de *McKeith*.

Foram de igual modo incluídos, de forma aleatória, 11 doentes (5 homens e 6 mulheres) com DP, seguidos na consulta externa de Doenças do Movimento do SN – CHUC, emparelhados de acordo com a idade, aos quais havia já sido feita RAC PET.

Neste estudo foram ainda incluídos 5 voluntários (5 mulheres) saudáveis, como controlos, com emparelhamento de idade.

Na tabela 1 encontram-se sumariadas as características clínicas dos doentes com DCL:

Tabela 1 – Sumário das principais características clínicas dos doentes com DCL.

	<i>DCL1</i>	<i>DCL2</i>	<i>DCL3</i>	<i>DCL4</i>
<i>Género</i>	F	F	M	F
<i>Idade</i>	66	85	61	79
<i>Tipo do 1º sintoma</i>	Motor	Cognitivo	Cognitivo	Motor
<i>Duração da doença (anos)</i>	4	4	5	10
<i>Resposta aos inibidores da Ach Colinesterase</i>	+	+	+	+
<i>Sensibilidade aos neurolépticos</i>	+	+	+	+
<i>Bradicinésia</i>	+	+	-	+
<i>Rigidez</i>	+	+	+	-
<i>Instabilidade postural</i>	-	-	-	+
<i>Tremor de repouso</i>	-	+	-	+
<i>Freezing da marcha</i>	-	-	-	-
<i>Quedas recorrentes</i>	-	-	-	+
<i>Ataxia da marcha</i>	-	-	-	-
<i>Depressão</i>	+	+	+	+
<i>Flutuação Cognitiva</i>	+	+	+	+
<i>Alucinações visuais</i>	+	+	+	+
<i>Insónia</i>	+	-	+	+
<i>Hipersonolência diurna</i>	-	+	-	+
<i>Síncope</i>	-	-	-	-
<i>Hipotensão ortostática</i>	-	-	+	-
<i>Obstipação crónica</i>	+	-	-	+
<i>Arritmia cardíaca</i>	-	+	-	-
<i>Hipersensibilidade dos seios carotídeos</i>	-	-	-	-
<i>Incontinência urinária</i>	+	-	-	+
<i>MMSE</i>	13	9	26	10
<i>UPDRS – Parte III</i>	21	34	32	10
<i>DaTSCAN®</i>	↓Bilateral	↓Unilateral	↓Unilateral	NR

NR - Não Realizado;



A todos os indivíduos em estudo foi minuciosamente explicado todo o procedimento a seguir, e, após o seu esclarecimento, foi obtido o consentimento informado. Nenhum dos sujeitos era fumador e/ou consumidor de estupefacientes, e, independentemente deste facto, foram alertados para não consumirem tais substâncias na véspera e no dia do exame. Os doentes estavam em estado *off*, ou seja, sem terem tomado levodopa (LD) nas 12 horas precedentes ao exame.

O estudo foi realizado de acordo com as normas éticas em vigor e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina.

Antes de realizarem uma RAC PET no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), todos os indivíduos em estudo foram avaliados pelo mesmo neurologista *expert* em doenças do movimento do SN – CHUC.

Os indivíduos permaneceram 20 minutos numa sala, em ambiente calmo, onde foram submetidos a uma perfusão intravenosa de uma solução salina isotónica. Depois foram levados até à sala onde se encontra o sistema PET/CT PHILIPS® Gemini GXL e aí foram colocados na posição *feetfirst*. Esta posição garantiu o acesso aos membros superiores do doente de modo a que se pudesse proceder à injeção do radiofármaco. A cabeça dos doentes foi posicionada de forma a que a linha orbitomeatal ficasse perpendicular à mesa. Antes da administração do bólus intravenoso de 15 mCi de RAC foi ainda feito um topograma (perfil e ântero-posterior) e uma Tomografia Computorizada de Baixa Dose, com vista à correção de atenuação e mapeamento anatómico. Após a injeção do fármaco foram extraídos 30 *frames* com o seguinte alinhamento temporal:

(4 x 0.25) (4 x 0.5) (3 x 1) (2 x 2) (5 x 4) (12x5) *min*, durante 90 minutos.



Da aquisição PET resulta um volume 4D (um conjunto de imagens ao longo do tempo), ou seja, temos vários volumes 3D (imagem tridimensional), um para cada instante do tempo. As imagens passaram por um processo de quantificação realizado no ICNAS, segundo o método de modelos compartimentais descrito por *Lammertsma et al.* [16], de tal forma que as imagens visualizadas pelos neurologistas são um volume 3D que não corresponde a nenhum dos *frames*. As imagens finais podem ser denominadas de *Binding Potential* (BP), ou seja, as concentrações do radioligando correspondentes a cada *voxel* ao longo do tempo.

Sendo o objetivo do nosso trabalho avaliar as imagens RAC PET, recorreremos ao programa MRICron[®] para visualizar as imagens, para que os três planos apresentados (Sagital, Coronal e Transversal) contivessem a área de maior intensidade de BP dos núcleos da base. O modo de cores utilizados foi o NIH e a escala foi de [0,0;4,0]. A sua visualização foi feita por dois neurologistas experientes dos SN – CHUC e então avaliadas e classificadas. Fizemos um teste de concordância entre as classificações dos avaliadores (*Teste de Cohen*) e aferimos a qualidade do diagnóstico de DCL a partir das imagens, com recurso ao programa de tratamento de dados estatísticos, Statistical Package for Social Sciences[®] (SPSS) V22.0.0.

Resultados

As imagens são apresentadas em três tipos de cortes: plano Coronal (em cima à esquerda), plano Transversal (em baixo à esquerda), e plano Sagital (em cima à direita).

Analisando as imagens pudemos verificar quatro tipos de imagens diferentes.

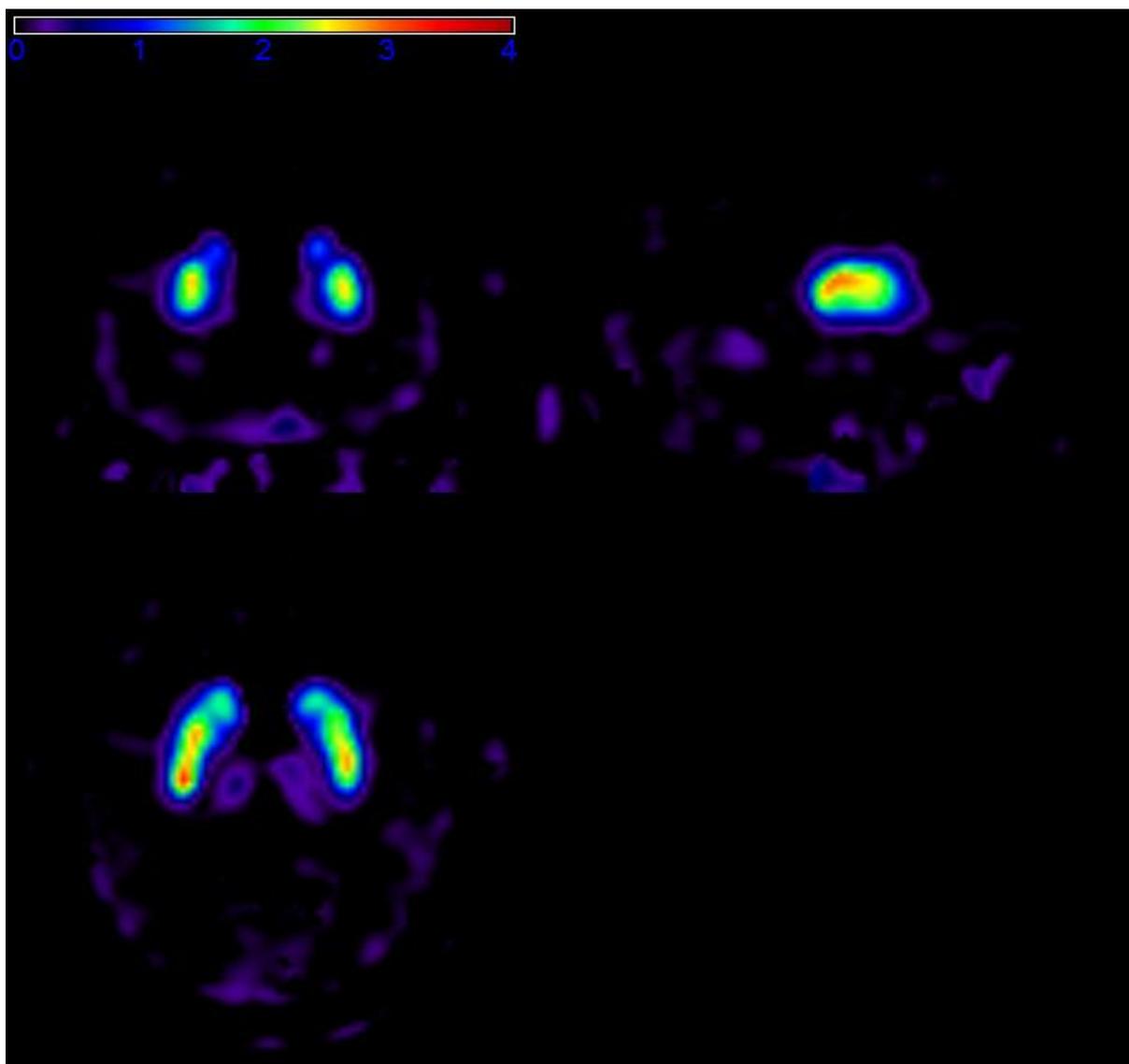


Figura 1: Imagem obtida através do programa MRIcron[®]. **Controlo:** O BP nos núcleos da base varia de [1,0;3,0], sendo que a margem de baixo BP periférico (na periferia dos núcleos da base) é mais espessa que nos DP, com valor aproximado de 1,0. A área correspondente ao BP máximo, que se verifica na porção central, é bastante inferior aos PD, com valor aproximado de 3,0.

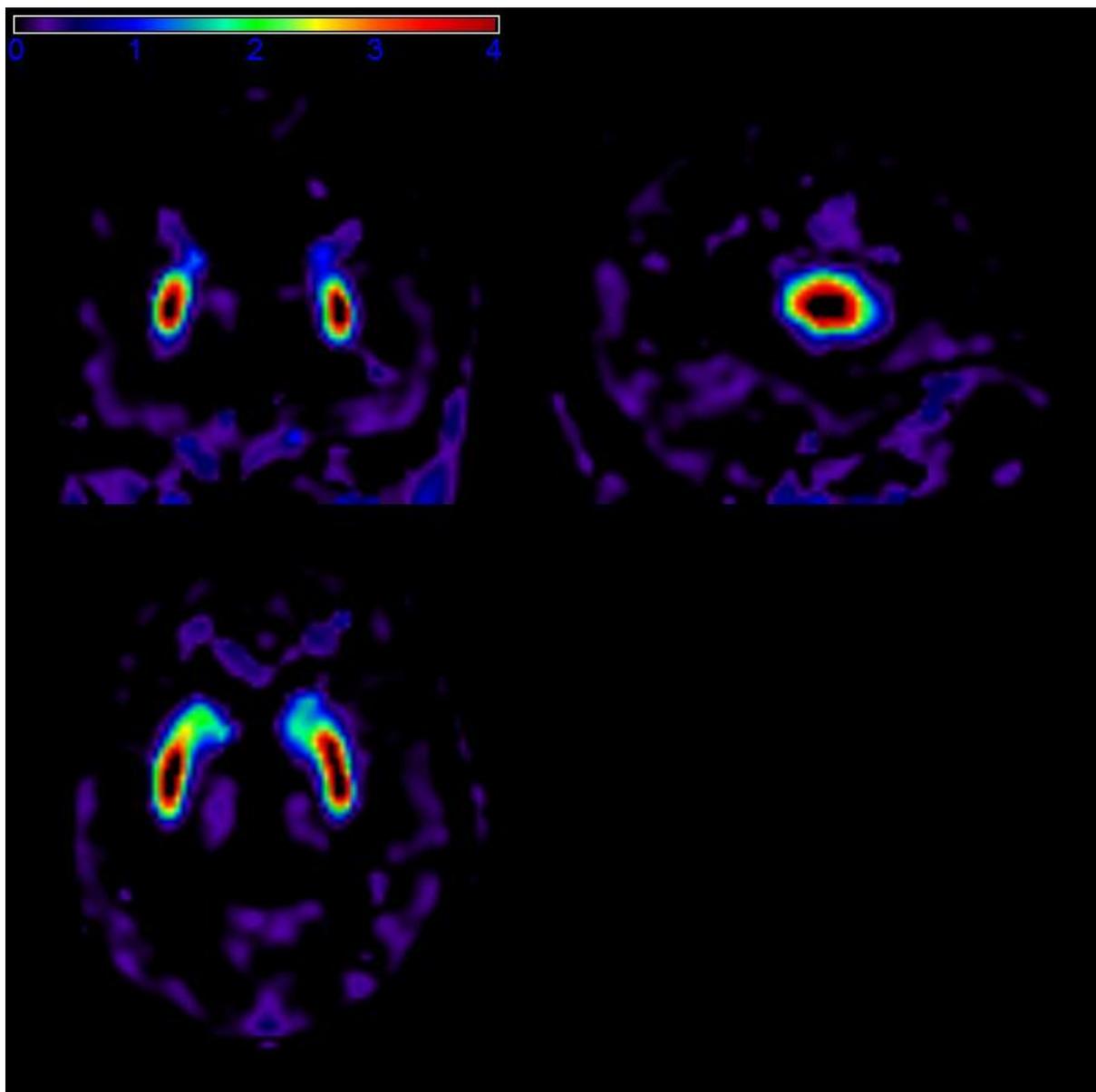


Figura 2: Imagem obtida através do programa MRICron[®]. **Doente com DP:** O BP nos núcleos da base varia entre [1,0;4,0], no qual a margem de baixo BP periférico é mais estreita que nos Controlos e similar aos DCL, tendo um valor aproximado de 1,0. Por outro lado, a área correspondente ao BP máximo que se verifica na porção central dos núcleos da base, atinge o valor mais elevado da escala (4,0) e tem uma área bastante maior que os controlos.

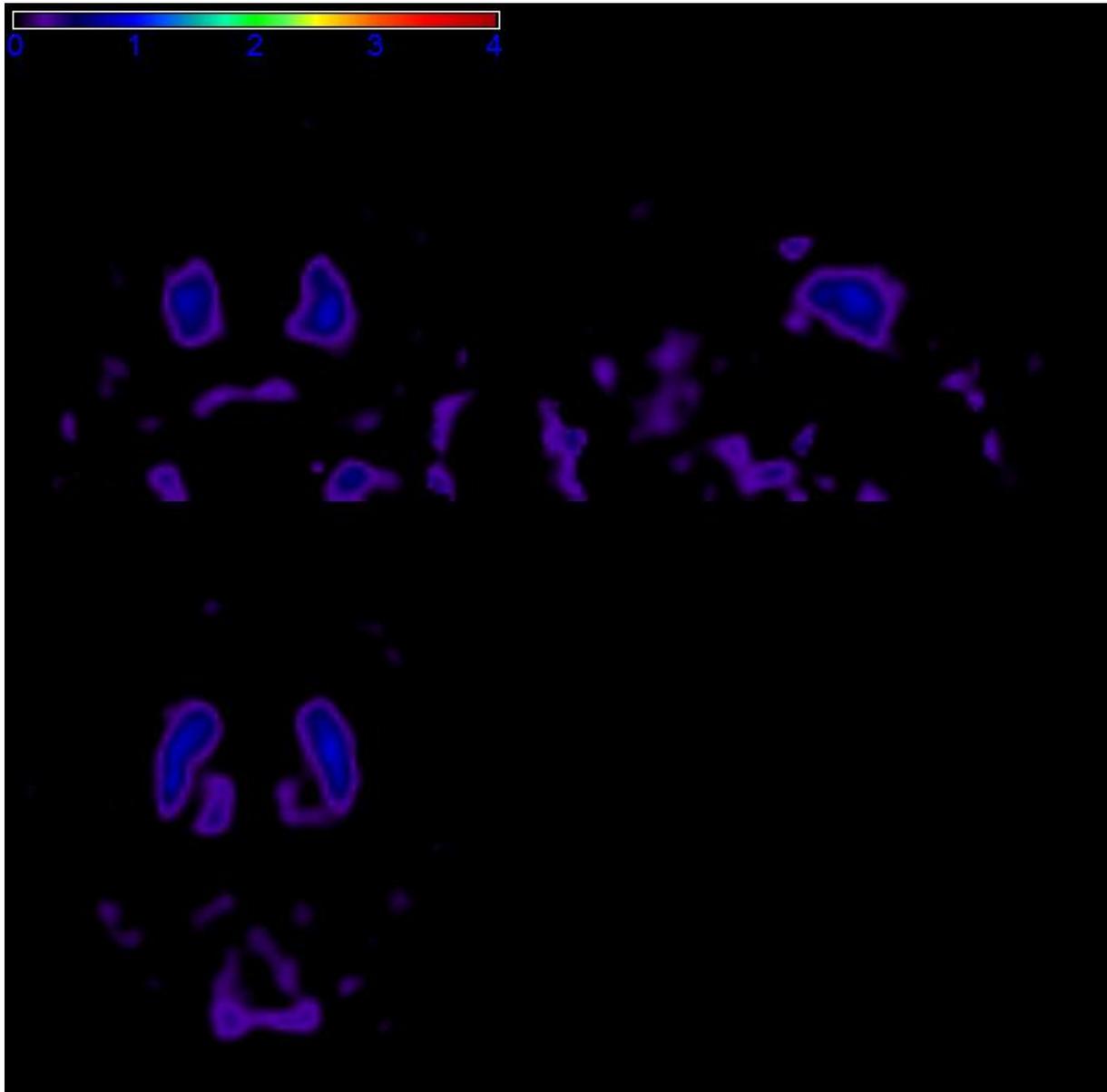


Figura 3: Imagem obtida através do programa MRIcron[®]. Doente DCL2 – Padrão 1: O BP nos núcleos da base varia de [0,0;1,5]. A banda periférica de baixo BP é muito estreita e com uma intensidade inferior a 0,5. Do mesmo modo, a região central de maior BP encontra-se com uma intensidade extremamente reduzida (1,5).

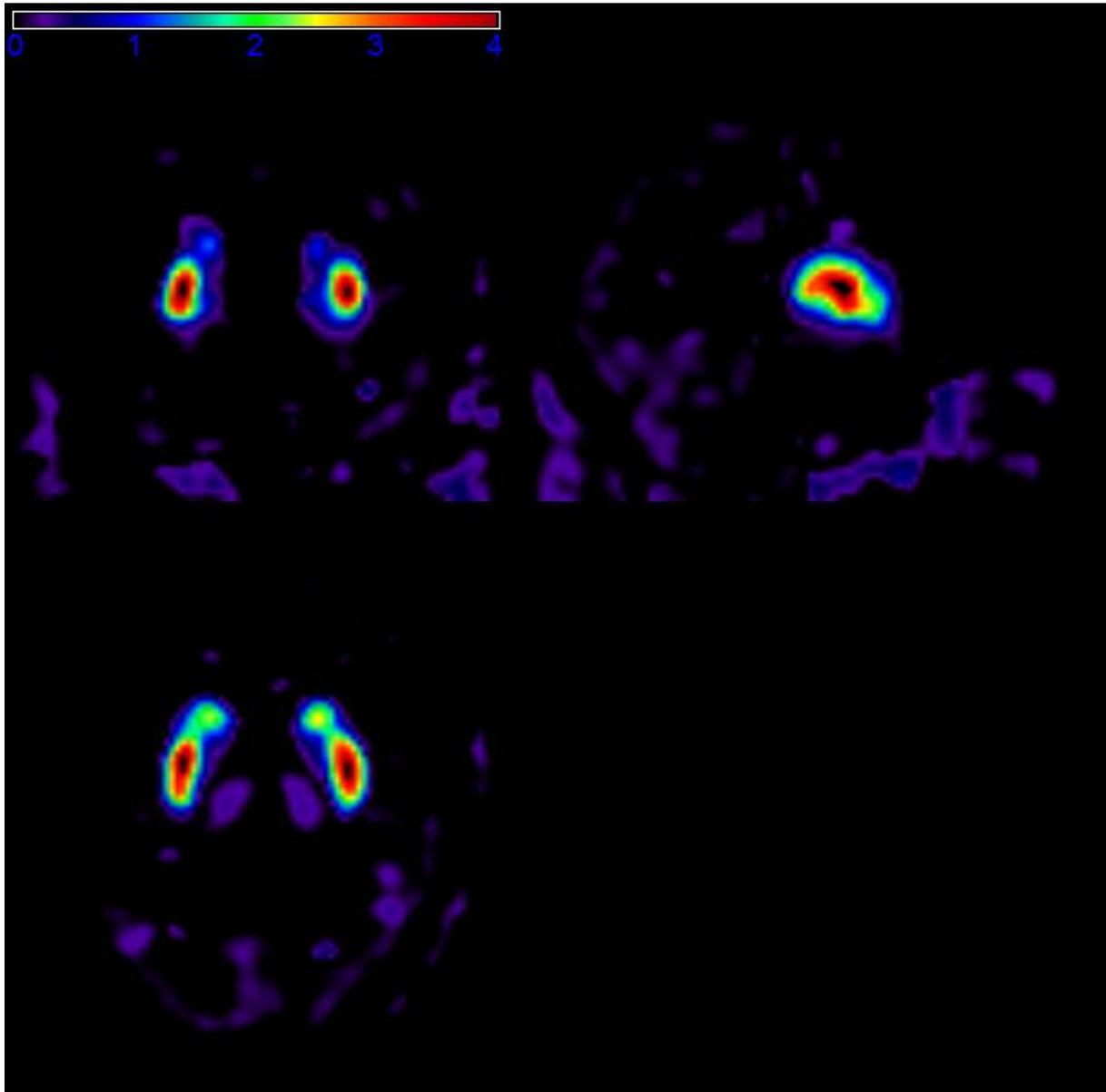


Figura 4: Imagem obtida através do programa MRlcron[®]. Doente DCL4 – Padrão 2: O BP nos núcleos da base varia entre [1,0;4,0], no qual a margem de baixo BP periférico é mais estreita que nos Controlos e similar aos DCL, tendo valor aproximado de 1,0. Por outro lado, a área de BP máximo que se verifica na porção central atinge o valor mais alto da escala (4,0) e tem uma área bastante maior que os controlos e no entanto inferior aos DP.

Análise estatística

Inicialmente verificámos se havia concordância entre os diagnósticos (controlo, PD, DCL) com base nos CDC-GS e as avaliações individuais de cada um dos neurologistas, com base nas imagens.

Quanto ao Neurologista 1:

Tabela 2: Neurologista 1 VS CDC

		Neurologista 1 VS CDC			Total
		CDC			
		Controlo	DP	DCL	
Neurologista 1	Controlo	3	1	0	4
	DP	2	10	2	14
	DCL	0	0	2	2
Total		5	11	4	20

Para o neurologista 1 verificámos que existe concordância moderada ($k = 0.541$, $p=0.001$) entre as suas avaliações com base nas imagens e o diagnóstico clínico.

Quanto ao Neurologista 2:

Tabela 3: Neurologista 2 VS CDC

		Neurologista 2 VS CDC			Total
		CDC			
		Controlo	DP	DCL	
Neurologista 2	Controlo	3	1	0	4
	DP	2	9	2	13
	DCL	0	1	2	3
Total		5	11	4	20

De igual modo, para o neurologista 2 verificámos que também existe concordância moderada ($k=0.467$, $p=0.004$) entre as suas avaliações com base nas imagens e o diagnóstico clínico.

O segundo passo da nossa análise foi verificar se existia concordância entre os dois neurologistas quanto às avaliações com base nas imagens (Controlo, DP, DCL).

Tabela 4: Neurologista 1 VS Neurologista 2

		Neurologista 1 VS Neurologista 2			
		Neurologista 1			Total
		Controlo	DP	DCL	
Neurologista 2	Controlo	3	1	0	4
	DP	1	12	0	13
	DCL	0	1	2	3
Total		4	14	2	20

Assim, verificámos que existe concordância forte ($k = 0.694$, $p < 0.001$) entre as avaliações dos dois neurologistas.

Uma vez que existiu concordância forte entre as avaliações dos dois neurologistas, para prosseguirmos a nossa análise focar-nos-emos no trabalho do neurologista 1 e apenas circunscrito à sua capacidade de distinguir as imagens DCL e Não-DCL.

Tabela 5: Neurologista 1 VS CDC

		Neurologista 1 VS CDC			
		CDC			Total
		Não-DCL	DCL		
Neurologista 1	Não-DCL	Contagem	16	2	18
		% do Total	80.0%	10.0%	90.0%
	DCL	Contagem	0	2	2
		% do Total	0.0%	10.0%	10.0%
Total		Contagem	16	4	20
		% do Total	80.0%	20.0%	100.0%

Nesse caso, a concordância é forte ($k = 0.615$, $p = 0.003$) entre as suas avaliações com base nas imagens e o diagnóstico clínico.



Por fim, procedemos à aferição da qualidade das imagens como suporte para teste diagnóstico, usando para tanto os dados do neurologista 1.

Analisando a *Tabela 5* extrai-se que a avaliação do neurologista 1 identificou:

- 16 Verdadeiros Negativos (VN);
- 2 Verdadeiros Positivos (VP);
- 2 Falsos Negativos (FN);
- 0 Falsos Positivos (FP).

Utilizando as imagens como potencial meio de diagnóstico e comparando-as com os CDC (*Gold Standard*), pudemos então calcular:

- $Exatidão = \frac{VP+VN}{Total} = \frac{16+2}{20} = 0.90$
- *Fiabilidade* ($k=0.615$) é *Forte*.
- $Valor\ Preditivo\ Positivo = \frac{VP}{VP+FP} = \frac{2}{2} = 1.00$
- $Valor\ Preditivo\ Negativo = \frac{VN}{VN+FN} = \frac{16}{16+2} = 0.88$
- $Sensibilidade\ (S) = \frac{VP}{N\ doentes} = \frac{2}{4} = 0.50$
- $Especificidade\ (E) = \frac{VN}{N\ Não\ doentes} = \frac{16}{16} = 1.00$
- $Índice\ de\ Youden = E + S - 1 = 0.50$

A idade média dos doentes com DCL é de 72.75 (± 9.65) anos, com uma média de duração da doença de 5.00 (± 1.22) anos, e dos doentes com DP é de 64.94 (± 8.35) anos, com uma duração média de doença de 4.63 (± 2.87) anos. A média de idades dos voluntários usados como Controlos é de 68.54 (± 7.35) anos.

Tanto os doentes com DCL como os doentes com DP tomavam LD cronicamente, com a dose média diária de 413 (± 189) mg/dia e de 484 (± 203) mg/dia, respetivamente.

Discussão

A prevalência da DCL é difícil de analisar uma vez que os estudos epidemiológicos existentes foram publicados antes de existirem critérios consensuais para o diagnóstico da DCL. Pensamos que o diagnóstico correto, aplicando os critérios de diagnóstico existentes, elevará a prevalência conhecida para esta doença [17].

A não identificação da DCL (FN) deve-se habitualmente à ausência ou à pouca expressividade dos sintomas extrapiramidais [18], sendo o doente então mais provavelmente confundido com DA [19].

A DCL tem vindo a ser crescentemente reconhecida desde meados da década de 80. No entanto, muitos dos prestadores de cuidados de saúde não se encontram ainda familiarizados com ela [1]; por este facto, é necessário maior esclarecimento, em especial junto dos cuidados de saúde primários e enfermarias de outras especialidades, para que o reencaminhamento destes doentes seja feito para centros de neurologia especializados em doenças do movimento e demências.

Nos doentes com DP é visível, através da SPECT, uma redução da densidade dos marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos VMAT2 (^{11}C -DTBZ) [20], assim como com o DAT (^{18}F -CFT) [21] ao nível dos núcleos da base, nomeadamente no putamen e no núcleo caudado, indicando menor disponibilidade de transportadores dopaminérgicos dos terminais neuronais pré-sinápticos que recaptam a dopamina da fenda sinática. Quanto à PET com recurso a radioligandos como o RAC, os doentes com DP mostraram que existia uma disponibilidade dos recetores pós-sinápticos para a dopamina, ora normal, ora aumentada, como reação compensatória quer à redução do número de neurónios dopaminérgicos, quer à diminuição da própria dopamina endógena [22], o que foi corroborado no nosso estudo.



Utilizando a RAC PET já foi possível distinguir, com elevada precisão, a DP e uma forma de parkinsonismo secundário, a *Atrofia Multissistémica* (MSA), uma vez que na DP existe um BP normal ou aumentado do RAC, enquanto na MSA existe um BP diminuído [23].

Nos doentes com DCL existe suficiente informação com a SPECT, utilizando o radioligando Tc-99m-HMPAO, que demonstra hipoperfusão occipital [24,25]. A redução da densidade dos recetores dopaminérgicos pré-sinácticos também foi demonstrada utilizando os radioligandos VMAT2 (^{11}C -DTBZ) e DAT (^{18}F -CFT) [26], mas não encontramos qualquer estudo feito em doentes com DCL, com marcadores dopaminérgicos pós-sinácticos. Daí a utilidade deste estudo.

Nos doentes DCL1 e DCL4, que correspondem ao Padrão 2 (*Figura 4*), verificamos que têm o *score* mais baixo na Parte III da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), que o seu primeiro sintoma foi de ordem motora e que o único doente com este padrão que tinha feito DaTSCAN[®] (o doente DCL1) tinha envolvimento caudado-putaminal bilateral.

Por conseguinte, nos doentes DCL2 e DCL3, que correspondem ao Padrão 1 (*Figura 3*), o seu primeiro sintoma foi do tipo cognitivo, o exame DaTSCAN[®] apenas demonstrava envolvimento unilateral, e os doentes tinham um *score* mais alto na escala UPDRS.

Para os dois neurologistas foi bastante clara a identificação das imagens dos doentes com DCL correspondentes ao Padrão 1, uma vez que estas se distinguem notoriamente das restantes (Controlos e DP).

Por outro lado, as imagens dos doentes com DCL correspondentes ao Padrão 2 foram de difícil distinção quando comparadas com as dos doentes com DP. Tal facto deixa-nos um pouco céticos quanto à supra referida “regra do um ano” constante no elenco dos critérios de diagnóstico, uma vez que estes doentes apresentaram sintomas inaugurais do tipo motor e só



mais tarde, ainda dentro do apontado limite temporal de um ano, desenvolveram défices cognitivos. Parece então legítimo e pertinente colocar a seguinte questão: não serão estes doentes, afinal, doentes com DP com um quadro demencial mais precoce?

Dos resultados obtidos é importante sublinhar que se obteve uma *concordância forte* na comparação direta resultante entre as avaliações efetuadas por cada um dos referidos neurologistas, e que cada uma destas avaliações teve uma *concordância moderada* com os CDC-GS. Quanto ao teste que aferiu a qualidade das imagens como suporte ao diagnóstico, há a ressaltar que a sua *Fiabilidade é Forte*. Estes dados, juntamente com *Especificidade* e a *Sensibilidade* obtidas, creditam esperança num futuro estudo que seja feito com um maior número de doentes e que possa reproduzir ou melhorar os mesmos resultados.

Antes de finalizarmos este trabalho, importa referir-nos a algumas limitações metodológicas surgidas e apontar ideias ou sugestões para futuros trabalhos.

A primeira limitação do estudo está relacionada com o facto do diagnóstico dos doentes com DCL ser *provável* apenas com base nos critérios de diagnóstico anteriormente referidos, pois o *diagnóstico definitivo* somente pode ser obtido através do estudo anatomopatológico *post mortem*. Contudo, apesar de os critérios diagnósticos terem uma sensibilidade baixa (<25%), têm uma especificidade superior a 90% [27].

Uma segunda limitação está relacionada com a terapêutica de LD. Apesar de o protocolo exigir a suspensão da LD nas 12 horas precedentes ao exame (de forma a que este seja feito com o doente em estado *off*), inexistente a garantia de que tenha sido cumprido. No entanto, a administração oral de 250mg de LD, colocando o doente num estado *on*, apenas reduz em 10% o BP do RAC [28]. Contudo, parece-nos pouco provável que tal tenha acontecido.



A terceira limitação deste trabalho tem a ver com a seleção do neurologista relativamente ao qual se avalia o teste de diagnóstico. Como houve uma *concordância forte* entre os dois, optou-se por aferir a qualidade das imagens, como suporte para método de diagnóstico, usando apenas dados de um deles, escolhido aleatoriamente, por forma a ser possível a realização do *Teste de Cohen*.

A quarta limitação está relacionada com o reduzido número de indivíduos em estudo, tanto doentes, como controlos, o que impossibilita a realização de um estudo VBM (*Voxel-Based Morphometry*). Se fosse possível seguir o método descrito por *Whitwell J.* [29], com a sua realização obter-se-ia uma imagem do cérebro que tornaria evidente os locais onde existissem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo. Seria uma análise quantitativa, ao contrário da presente análise, qualitativa, permitiu que analisássemos individualmente as imagens, abrindo a possibilidade de cruzar a informação nelas constante, com os outros dados clínicos recolhidos sobre cada um dos doentes com DCL.



Conclusões

Pretendemos contribuir para um melhor conhecimento da DCL, nomeadamente na visualização dos recetores dopaminérgicos pós-sinácticos D2. Este estudo poderá servir como apoio a um futuro estudo VBM, uma vez que trouxe informação sobre a utilização de um marcador pós-sináctico em doentes com DCL, bem como permitiu treino, que poderá ser aperfeiçoado com a visualização e interpretação de futuras imagens. Para um estudo VBM é fundamental que a variabilidade entre os elementos seja mínima, o que não se verificou neste estudo, com a presença de dois padrões distintos de imagens. Para diminuir a variabilidade sugere-se o internamento do doente na véspera do exame, de modo a que a toma de LD seja controlada, e o exame realizado com concentrações basais de dopamina, e, portanto, com o doente em estado *off*.

Os CDC-GS não têm em conta qualquer item imagiológico nas características nucleares que suportam o diagnóstico de *DCL- provável*. Se no futuro se conseguir fazer uma associação mais forte entre a imagem e a clínica, seria importante rever os CDC-GS e incluir nas características nucleares um parâmetro imagiológico.

Embora a “regra de um ano” constante nos critérios de diagnóstico seja meramente orientativa, pensamos ser importante esclarecer a dúvida por nós levantada: será que os doentes com DCL correspondentes ao Padrão imagiológico 2 não serão apenas doentes com DP com um início mais precoce do quadro demencial?

O futuro parece promissor nesta área e este trabalho pretende estimular o interesse de novas investigações no campo das doenças neurodegenerativas e na constante busca da sua melhor compreensão. O objetivo último de toda a investigação é dar um contributo, por mais ínfimo que seja, para a descoberta de novas e melhores terapias.



Bibliografia

1. Geldmacher D. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and clinical approach: Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2004 Oct; 71(10): 789-90, 792-4, 797-8.
2. McKeith I., Dickson D., Lowe J., et al. Diagnosis and management of Dementia with Lewy bodies: third report of the consortium. Neurology 2005, 65: 1863-72.
3. Hansen L., Masliah E., et al. Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice-versa. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52:648-54.
4. Walker MP., Ayre GA., Cummings JL., et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale: Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. Br J Psychiatry 2000; 177:252-56.
5. Foltynie T., Brayne C., Barker R. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol 2002; 249: 138-45.
6. Aarsland D., Ballard C., Larsen J., et al. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16: 528-36.
7. Felicio A., Shih M., et al. Molecular Imaging Studies in Parkinson Disease: Reducing Diagnostic Uncertainty. The Neurologist; V15, Number 1, January 2009: 6-16
8. McKeith I., Del-Ser T., Anand R., et al. Rivastigmine provides symptomatic benefit in dementia with Lewy bodies: Findings from placebo-controlled international multicenter study. Neurology 2000; 54: A450.
9. Ballard C., Grace J., McKeith I., et al. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Lancet 1998; 351: 1032-33
10. Cercy S., Bylsma F. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. J Int Neuropsychol Soc 1997; 3: 179-94.



11. McKeith I., Mintzer J., Aarsland D., et al. Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*; V3: 19-28
12. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70:9-15.
13. Okazaki H., Lipkin L., Aronson S., et al. Diffuse intracytoplasmic ganglion inclusion (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 237-244.
14. 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 May; 112(5):677-92.
15. Politis M., Piccini P., Pavese N., et al. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: An *in vivo* ¹¹C-Raclopride PET study. *Experimental Neurology* 214 (2008): 112-116.
16. Lammertsma A., Hume S. Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies. *Neuroimage* 1996; 4: 153-158.
17. Mosimann U., McKeith I. Dementia with lewy bodies--diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2003 Mar 8;133(9-10):131-42.
18. McKeith I., Ballard C., Perry R., et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-58.
19. McKeith I., Ballard C., Perry R., et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-58.
20. Bohnen, N., Albin R., Koeppe R., et al. Positron Emission Tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson's Disease: *J Cereb Blood Flow Metab* 2006 26: 1198-1212.



21. Rinne, J., Bergman J., Ruottinen H., et al. Striatal uptake of a novel PET ligand, ^{18}F -CFT, is reduced in early Parkinson's Disease: *Synapse* 1999 31: 119-124.
22. Rinne U., Laihinen A., Rinne J., 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.
23. Laere K., Clerinx K., D'Hondt E., et al. Combined Striatal Binding and Cerebral Influx Analysis of Dynamic ^{11}C -Raclopride PET Improves Early Differentiation Between Multiple-System Atrophy and Parkinson's Disease: *The Journal of Nuclear Medicine* 2010 vol 51: No. 4 – 588-595.
24. Lobotesis K., Fenwick J., Phipps A., et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in Dementia with Lewy Bodies but not AD: *Neurology* 2001, 56: 643-49.
25. Colloby S., Fenwick J., Williams E., et al. A comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT changes in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 615-22
26. Sun, J., Cairns, N., Perlmutter, J., et al. Regulation of dopamine D3receptor in the striatal regions and substantia nigra in diffuse Lewy body disease: *Neuroscience*, 2013, Vol.248, pp.112-126.
27. Litvan I., Macintyre A., Goetz C., et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Lewy body disease, Parkinson disease and Dementia with Lewy Bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998; 55: 969-978.
28. 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.
29. Whitwell J. Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29: 9661-9664.