

Artigo de Revisão de Literatura

O papel da Ultrassonografia Transcraniana no diagnóstico da doença de Parkinson

The role of Transcranial Ultrasound in the diagnosis of Parkinson's disease

Fátima Soares¹, Felicidade Vital^{2*}

¹ Laboratório de Hemodinâmica Cerebral, Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte;

² Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa.

Introdução: A doença de Parkinson (DP) ou mal de Parkinson, é uma patologia que ocorre devido à degradação progressiva das células nervosas secretoras de dopamina nos gânglios da base, que controlam a transmissão dos comandos conscientes vindos do córtex cerebral para o controlo dos movimentos musculares. Apresenta várias características: tremor em repouso, lentidão na iniciação de movimentos e rigidez muscular.

Estes sintomas desenvolvem-se quando são danificadas/destruídas células nervosas na região do cérebro designada por substância negra (SN).

A aplicação da Ultrassonografia Transcraniana (UT) no estudo da SN nestes doentes tem surgido com um interesse crescente, nos últimos anos.

Objectivo: O objectivo do presente artigo é descrever a importância e aplicabilidade da UT no diagnóstico e *follow-up* do doente com doença de Parkinson.

Método: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na PubMed / Medline e Embase direccionada essencialmente aos artigos publicados entre 1999 e 2010, utilizando as palavras-chave *Parkinson's Disease, Transcranial Sonography, Brainstem, Substantia Nigra, Hyperecogenicity, Essential Tremor*.

Resultados e Discussão: Foram seleccionados 236 artigos, dos quais 16 atenderam aos critérios para inclusão, referindo todos eles o aumento da hiperecogenicidade da SN superior a 0.25 cm^2 como achado sugestivo de Doença de Parkinson Idiopática (DPI).

Conclusão: Embora existam muitos estudos científicos sobre a doença de Parkinson, ainda não se conhece totalmente a sua etiopatogenia. A ecogenicidade aumentada da SN, determinada pela UT, é característica da DPI e pode ser encontrada em cerca de 90% destes doentes. A UT surge como uma técnica não-invasiva, de baixo custo e

fácil implementação no diagnóstico da DP. O seu uso rotineiro na prática clínica poderá permitir um diagnóstico e uma decisão na estratégia terapêutica mais precoce da doença.

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a condition that occurs due to progressive degradation of dopamine-secreting nerve cells in the ganglia of the base, which control the transmission of commands coming from the conscious cerebral cortex to control muscle movements. Several characteristics of the disease include: resting tremor, slowness in initiating and movements muscle stiffness.

These symptoms develop when there are damaged/destroyed nerve cells in the brain region called the substantia nigra (SN).

The application of Transcranial Ultrasound (TU) in the study of the SN in these patients has arisen with a growing interest recently.

Objective: The aim of this paper is to describe the importance and applicability of TU in the diagnosis and follow-up of patients with Parkinson's disease.

Method: We performed a literature search in PubMed, Medline and Embase focused primarily on articles published between 1999 and 2010, using the key words Parkinson's Disease, Transcranial Sonography, Brainstem, Substantia Nigra, Hyperecogenicity, Essential Tremor.

Results and Discussion: We selected 236 articles, 16 of which met the criteria for inclusion, pointing out all the increase in SN echogenicity exceeding 0.25 cm^2 as a finding suggestive of idiopathic Parkinson disease (PDi).

Conclusions: Although there are many scientific studies on Parkinson's disease, it is not yet fully known. The increased echogenicity of the SN, as determined by TU is characteristic of idiopathic PD, can be found in about 90% of these patients. The TU then arises, as a non-invasive, inexpensive and easy to implement technique in the diagnosis of PD. Its routine use in clinical practice may allow a diagnostic and therapeutic strategy for decision-making on early disease stages.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson; ultrassonografia transcraniana; tronco cerebral; hiperecogenicidade; substância nigra; tremor essencial.

KEY WORDS: Parkinson's disease; transcranial sonography; brainstem; substantia nigra; hyperecogenicity; essential tremor.

* **Correspondência:** Felicidade Vital. Email: felicidade.vital.alcantara@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) ou mal de Parkinson, conforme descrita por James Parkinson em 1817, é uma patologia caracterizada pela presença de movimentos e tremores involuntários em repouso, lentidão na iniciação de movimentos (bradicinesia que leva a micrografia) diminuição da força e rigidez muscular, inclinação antero-frontal do tronco, perda dos reflexos posturais, fenómenos de paragem *freezing*, hipofonia e alterações do humor (*The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology*, 1996).

Do ponto de vista fisiopatológico a doença ocorre devido à degradação progressiva das células nervosas secretoras de dopamina nos gânglios basais, que controlam a transmissão dos comandos conscientes vindos do córtex cerebral para a regulação dos movimentos musculares. A habilidade em produzir movimentos depende de um circuito motor complexo que envolve a Substância Negra (SN), os gânglios da base, núcleo subtalâmico, tálamo e o córtex cerebral. Os gânglios basais processam os sinais e transmitem essa informação ao tálamo, que selecciona os impulsos processados e envia-os para o córtex cerebral. Todos estes sinais se transmitem através de neurotransmissores químicos, sob a forma de impulsos eléctricos, pelas vias nervosas. A dopamina é o principal neurotransmissor conhecido neste circuito, estando a sua produção reduzida na DP devido à degeneração dos neurónios contendo melanina (dopaminérgicos) no tronco encefálico, principalmente, na SN e no *locus ceruleus* (Ropper & Samuels, 1997; Braak, Del Tredici, Rüb, de Vos, Steur & Braak, 2003).

A causa da degenerescência das células nervosas e da perda de dopamina, não é completamente conhecida até à data, existindo controvérsias quanto ao papel do factor genético. Não existem dados que demonstrem que este surja como um factor preponderante no aparecimento da doença, embora esta, por vezes, tenda a afectar famílias. A hipótese mais consensual neste momento é que a causa da DP não é única mas multifactorial, reunindo factores genéticos, factores

tóxicos e ambientais (Coelho, 2007).

Os sinais da DP aparecem quando a SN já perdeu 60% do total dos neurónios dopaminérgicos e o conteúdo de dopamina é 80% inferior ao normal na espinal medula (Rowland, 2007).

A Doença de Parkinson Idiopática (DPI) e a Doença de Parkinson Atípica (DPa) - Múltiplos Síndromes Parkinsonianas MSA-P e Paralisia Supranuclear progressiva PSP - são ambas conhecidas como variantes de DP (Ravina *et al.*, 2005).

O interesse crescente da aplicação da Ultrassonografia Transcraniana (UT) no estudo da SN nos últimos anos baseia-se na necessidade da utilização de um método capaz de fazer um diagnóstico precoce e seguro, com base em alterações morfológicas, a um número cada vez mais elevado de doentes em que existe a incerteza de diagnóstico baseada na evidência clínica (Gaenslen *et al.*, 2008).

A UT sendo uma técnica fácil, não invasiva e económica reveste-se assim de grande importância no diagnóstico e *follow-up* de doentes com Parkinson ganhando uma relevância adicional porque até agora apenas se recorria a sofisticados e dispendiosos métodos de neuroimagem, como a ressonância magnética (RM), tomografia axial computadorizada (TAC) e tomografia de emissão de positrões (PET) para diagnosticar DPI e DPa. Estas técnicas de imagem, em alguns doentes não são suficientes para fazer diagnósticos concludentes e precoces da doença (Ravina *et al.*, 2005).

Epidemiologia

A prevalência da DP foi descrita por Zareba (2006), num estudo desenvolvido nos Estados Unidos da América, como afectando cerca de 1% da população com mais de 65 anos e 0,4 % da população com menos de 40 anos.

O número de pessoas afectadas pela DP deverá duplicar nos próximos 25 anos, prevendo-se que este aumento seja maior nos países orientais em desenvolvimento do que na Europa Ocidental e

Estados Unidos da América devido às diferenças nas estruturas populacionais (Dorsey *et al.*, 2007).

Em Portugal, apesar de não existirem dados concretos sobre a prevalência da doença, estima-se que esta patologia afecte cerca de 20 mil pessoas. Dentro de 20 anos, estima-se que teremos mais de 30 mil doentes com DP (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2007).

Pretende-se com o presente artigo descrever a importância e aplicabilidade da UT no diagnóstico e *follow-up* dos doentes com DP.

METODOLOGIA

Pesquisa de literatura

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases referenciais PubMed / Medline e Embase, utilizando as seguintes palavras-chave: *Parkinson's Disease, Transcranial Sonography, Brainstem, Substantia Nigra, Hyperecogenicity, Essential Tremor*.

Foram efectuadas três pesquisas bibliográficas electrónicas, entre 11 e 13 de Janeiro de 2010, para a recolha dos estudos publicados em língua inglesa entre 1999 e 2010.

Critérios de inclusão e exclusão

Após avaliação dos títulos, palavras-chave e resumos, foram incluídos na revisão todos os artigos que fizessem referência à UT no contexto da DP. Também foram incluídos outros artigos referenciados por aqueles que foram seleccionados.

Apenas foram considerados artigos originais de investigação em humanos adultos. Estudos efectuados em animais constituíram critério de exclusão desta revisão.

RESULTADOS

Através desta pesquisa, foram identificadas inicialmente por avaliação dos títulos, 236 artigos potencialmente elegíveis, resultantes das combinações das palavras-chave. Numa segunda fase foi efectuada a leitura dos resumos, sendo que os estudos que pareciam preencher os critérios de inclusão foram lidos na íntegra. Após uma avaliação minuciosa dos mesmos, foram incluídos neste estudo, para análise qualitativa, um total de 16 artigos, sendo os restantes 220 artigos excluídos.

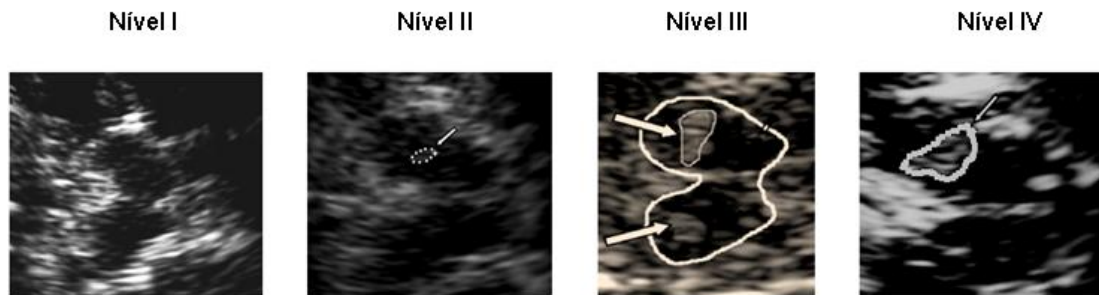
Ultrassonografia transcraniana e hiperecogenicidade SN

O método *gold standard* para diagnóstico de DP é a histopatologia. No entanto, uma vez que só é possível utilizá-la *post mortem*, o exame clínico de *follow-up*, bem como os métodos de neuroimagem, são os meios utilizados para fazer o diagnóstico, mesmo nos casos menos claros da doença (Berg, 2006).

Becker *et al.* em 1995 foram os primeiros a relatar a hiperecogenicidade da SN por UT em doentes com DP, e em 1997 os mesmos autores, introduziram o estudo dos gânglios basais dando um importante passo para a utilização futura da UT no diagnóstico de DP. Os componentes dos gânglios basais estudados no diagnóstico da DP são a SN e os núcleos lenticulares (Okawa *et al.*, 2007).

O diagnóstico é realizado com base na obtenção de imagens de UT, sendo possível com esta técnica visualizar sinais hiperecóticos da SN na DP e classificar a referida ecogenicidade. O nível de ecogenicidade pode ser diferenciado em: Hipoecogénico - Fase I da DP, Hiperecogénico moderado - Fase II da DP, Hiperecogénico grave - Fase III da DP (Figura 1). A hiperecogenicidade da SN é um sinal típico na DPi (Okawa *et al.*, 2007).

Figura 1: Níveis de ecogenecidade da SN. I e II – Hipoecogénica; III – Hiperecogénica moderada; IV – Hiperecogénica grave (Sombra característica em forma de “butterfly” do mesencéfalo).



A identificação de um marcador clínico e específico para o diagnóstico da DP tem implicações consideráveis. A precisão do diagnóstico é fundamental para o sucesso das terapias que visam modificar o curso da doença o mais prematuramente possível. O sucesso das estratégias de protecção neurológica dependerá em última análise de um diagnóstico precoce, ou mesmo pré-clínico (Gaenslen *et al.*, 2008).

DISCUSSÃO

A base fisiopatológica na DP e as alterações registadas na UT, bem como a utilidade desta técnica de diagnóstico na prática clínica corrente, permanecem ainda com algumas indefinições (Walter, Niehaus, Probst, Benecke, Meyer, & Dressler, 2003).

Desta forma, com o objectivo de diagnosticar a DPi, Walter, Dressler, Wolters, Wittstock & Benecke (2007) estudaram uma amostra de 138 doentes, com uma média de idades de 67.1 anos +/- 9.8 anos, e com duração média da doença de 7.5 anos +/- 6.3 anos, tendo encontrado alterações na SN e nos núcleos lenticulares permitindo assim, fazer um diagnóstico diferencial entre DPi e DPa ($p < 0.001$).

A hiperecogenicidade da SN encontrada na UT é característica da DPi, e hiperecogenicidade da SN normal em combinação com hiperecogenicidade dos núcleos lenticulares sugere DPa (Walter *et al.*, 2003; Walter, Dressler, Wolters, Probst, Grossmann & Benecke, 2004).

A hiperecogenicidade da SN reflecte um depósito excessivo de Ferro (Fe) nos tecidos, que está anormalmente aumentado na DPi. Os níveis elevados de ferritina regional cerebral encontrados comumente em doentes com DP correlacionam-se com uma relação inversa nas concentrações de neuromelanina (Gaenslen *et al.*, 2008). Por conseguinte os elevados níveis de Fe livre, provocam um aumento de radicais livres com subsequente implementação da lesão neuronal (Walter *et al.*, 2007; Berg *et al.*, 2002). O aumento da hiperecogenicidade dos núcleos lenticulares é atribuído a um provável excesso da concentração de metais, como por exemplo o manganês (Becker, Berg, Rausch, Lange, Riederer & Reiners, 1999; Walter, Krolkowski, Tarnacka, Benecke, Czlonkowska & Dressler, 2005).

Sugere-se assim que a hiperecogenicidade da SN possa estar relacionada com o aumento do conteúdo de Fe, o que leva a crer que este metal tem um papel menos importante na etiologia da DPa do que na DPi (Walter *et al.*, 2007; Berg *et al.*, 2002).

Pela UT observa-se hiperecogenicidade da SN em cerca de 90% dos doentes com DPi e apenas em 6 a 8% com DPa (Behnke, Berg, Naumann, & Becker, 2005). Desta forma, achados distintos na UT podem excluir o diagnóstico de DPi em doentes com DPa. Esta alteração é detectada com elevada sensibilidade e especificidade em mais de 90% dos doentes com DPi. Assim a hiperecogenicidade da SN é apontada como um marcador da doença, pois a área de ecogenicidade não se altera durante o curso de progressão da patologia por um período de 5 anos, observando-se contudo um aumento da intensidade

da hiperecogenicidade com a progressão da doença (Berg, Merz, Reiners, Naumann, & Becker, 2005; Okawa *et al.*, 2007).

Este diagnóstico diferencial de DPa por UT é mais evidente em doentes que apresentem sintomas antes dos 60 anos, comparativamente com aqueles com início da doença em idades mais tardias (Behnke *et al.*, 2005).

O estudo de Berg, Siefker & Becker (2001) demonstrou que em 90% dos doentes com DPi e SN marcadamente hiperecogénica, o início da doença verificava-se em idades mais jovens - aproximadamente aos 50 anos - comparado com doentes com DPi e hiperecogenicidade moderada da SN. Nestes, o aparecimento da doença registava-se em idades mais avançadas, cerca dos 65 anos (Berg *et al.*, 2001).

Becker & Berg em 2001 e Walter *et al.*, alguns anos mais tarde (2005), determinaram que uma área de hiperecogenicidade da SN superior a 0.25 cm² indica uma forma idiopática de Parkinson em doentes com tremor essencial ($p < 0.001$), sendo noutras formas de Parkinson esta área de dimensões menores. Ecogenicidade normal (ou hipoecogenicidade) da SN e hiperecogenicidade dos núcleos lenticulares, em doentes com quadro de Parkinson, indicam Síndrome Atípico de Parkinson (Walter *et al.*, 2004).

CONCLUSÃO

Embora existam muitos estudos científicos sobre a DP, ainda não se conhece totalmente a sua etiopatogenia.

A ecogenicidade aumentada da SN, determinada pela UT, é característica da DPi, e pode ser encontrada em cerca de 90% destes doentes, podendo inclusive ajudar a diferenciar os doentes com Síndrome Parkinsoniana Atípica.

Podemos referir que diversos estudos fazem ênfase à capacidade da UT efectuar com grande precisão o diagnóstico diferencial entre DPi e DPa,

nomeadamente em estadios tardios da doença. De acordo com os dados obtidos nesta revisão, parece existir lugar para a utilização da UT como técnica capaz de realizar o diagnóstico diferencial de DPi de DPa em estadios iniciais da doença, com todas as mais-valias conhecidas deste diagnóstico precoce.

Os resultados apresentados demonstram que desde muito cedo se verifica a hiperecogenicidade da SN na UT em doentes com DPi, sendo esta altamente preditiva da doença, e que se manifesta inclusive antes dos primeiros sintomas. Este diagnóstico pré-clínico é de extrema importância para o sucesso da terapêutica.

Este meio de diagnóstico encontra limitações em alguns doentes, nomeadamente naqueles em que o osso temporal apresenta características anatómicas que não permite o exame por deficiente janela acústica.

A UT surge então como uma técnica não-invasiva, de baixo custo e de fácil implementação no diagnóstico da DP. O seu uso rotineiro na prática clínica poderá permitir um diagnóstico e decisão da estratégia terapêutica mais precoce da doença, maximizando os seus resultados, tentando-se o retardamento do aparecimento dos sintomas.

REFERÊNCIAS

Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (2007). Casos de Parkinson vão duplicar até 2030. Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson [on-line]. Disponível: <http://www.parkinson.pt/index.php?lop=conteudo&op=7eabe3a1649ffa2b3ff8c02ebfd5659f&id=a02ffd91ece5e7efeb46db8f10a74059>. Consulta em: 12 de Janeiro de 2010.

Becker, G., Berg, D., Rausch, W. D., Lange, H.K., Riederer, P. & Reiners, K. (1999) Increased tissue copper and manganese content of the lentiform nucleus in primary adult onset dystonia. *Annals of Neurology*, 46(2), 260-263.

Becker, G. & Berg, D. (2001). Neuroimaging in basal ganglia disorders: Perspectives for transcranial ultrasound. *Movement Disorders*, 16(1), 23-32.

Behnke, S., Berg, D., Naumann, M., & Becker, G. (2005).

- Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(3):423-425.
- Berg, D., Siefker, C. & Becker, G. (2001). Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *Journal of Neurology*, 248(8), 684-689.
- Berg, D. et al., (2002). Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Archives of Neurology*, 59(6), 999-1005.
- Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M. & Becker, G. (2005). Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(3), 383-385.
- Berg, D. (2006). Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *Journal of Neural Transmission Supplementum*, 71, 123-32.
- Behnke, S. Berg, D. Naumann, M. & Becker, G. (2005). Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(3):423-425.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Steur, E. N. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
- Coelho, M. H. (2007). A doença de Parkinson. Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson [on-line]. Disponível: <http://www.parkinson.pt/?lop=conteudo&op=3988c7f88ebcb58c6ce932b957b6f332&id=66f041e16a60928b05a7e228a89c3799>. Consulta em: 12 de Janeiro de 2010.
- Dorsey et al., (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-386.
- Gaenslen, A., et al. (2008). The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: A prospective blinded study. *The Lancet Neurology*, 7(5), 417-24.
- Okawa et al., (2007). Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical Parkinsonism: Clinical potential and limitations. *Internal Medicine*, 46(18), 1527-1531.
- Ravina, B., et al. (2005). The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 208-215.
- Ropper, A. H. & Samuels, M. A. (1997). Adams and Victor's *Principles of Neurology* (5.^a ed.). New York: McGraw-Hill.
- Rowland, L. P. (2007). Merritt Tratado de Neurologia (11.^a ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. (1996). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*, 46, 1470.
- Walter, U., Niehaus, L., Probst, T., Benecke, R., Meyer, B. U. & Dressler, D. (2003). Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*, 60(1), 74-77.
- Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Probst, T., Grossmann, A. & Benecke, R. (2004). Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 63(3), 504-509.
- Walter, U., Krolkowski, K., Tarnacka, B., Benecke, R., Czlonkowska, A. & Dressler, D. (2005). Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology*, 64(10), 1726-1732.
- Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Wittstock, M. & Benecke, R. (2007). Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(1), 48-54.
- Zareba, G. (2006). *Rotigotine*: A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease. *Drugs Today*, 42(1), 21-28.