

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**Avaliação da Neurocisticercose por Técnicas Quantitativas de
Ressonância Magnética**

Ribeirão Preto

2008

Kamilla Gomes Camargo

**AVALIAÇÃO DA NEUROCISTICERCOSE POR TÉCNICAS
QUANTITATIVAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho apresentado como requisito para
obtenção do título de Bacharel em Informática
Biomédica.

Orientador Antônio Carlos dos Santos
Co-orientador Draulio Barros de Araújo.

Ribeirão Preto

2008

Kamilla Gomes Camargo

Avaliação da Neurocisticercose por Técnicas Quantitativas de Ressonância Magnética

Trabalho apresentado como requisito para
obtenção do título de Bacharel em Informática
Biomédica.

Orientador Antonio Carlos dos Santos
Co-orientador Draulio Barros de Araújo.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Prof. Dr. Evandro Eduardo Seron Ruiz
Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Prof. Dr. Luiz Otávio Murta
Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Ao meu amigo Carlinhos.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Ana Flávia, pela grande ajuda em momentos difíceis e por me fazer encontrar, dentro de mim, força para terminar este trabalho.

Agradeço a Julián, pela força no trabalho, pelo carinho com que se dispõe a me ajudar e pela grande mudança em minha vida em tão pouco tempo.

À minha família, pela paciência que tiveram quando estive mais distante. Especialmente meu pai que continuou acreditando em mim, mesmo quando eu mesma já não acreditava. Minha mãe cuja força é uma grande inspiração e minha irmã, pela alegria de viver e por conseguir me fazer rir mesmo quando tudo vai mal... (risos) e por me dar a Lua de presente.

À Paula Rejane, que sem a ajuda na reta final, este trabalho não teria se concretizado e ao Luciano, que no início me ensinou pacientemente o caminho a seguir neste trabalho e na vida.

Ao Antônio Carlos dos Santos, meu paciente orientador, por acreditar em mim e em meu trabalho.

Minha amiga Rita, que sempre me ajudou de prontidão quando tudo já estava atrasado ou quando tudo dava errado.

Ao pessoal da Heurys Tecnologia, por me liberar uns dias. Trabalhar com vocês me deu grande motivação para concluir este trabalho e esta faculdade.

E finalmente aos grandes amigos que participaram desta jornada de alguma forma. Kátia, Amanda, Alice e Astrid, pessoas que me deram força (cada uma à sua maneira) para concluir e me agüentaram debaixo do mesmo teto. Bárbara, Cris e Poli simplesmente por estarem no mesmo barco, em que remamos lado a lado. E os amigos de “gyn”, que mesmo à distância me motivaram quando quis desistir.

RESUMO

A neurocisticercose é produto da infestação do sistema nervoso central pela larva da *taenia solium*, o *cisticercus celulosae*. As manifestações clínicas desta doença são variadas, motivando a busca de instrumentos de mensuração das alterações parenquimatosas produzidas pelo parasita.

O objetivo deste trabalho foi utilizar técnicas quantitativas de ressonância magnética, como a relaxometria e a transferência de magnetização, para estudar portadores de neurocisticercose buscando correlacionar alterações no parasita e no tecido.

Os resultados mostraram diferenças significativas no tecido aparentemente normal, longe do parasita, sugerindo lesão difusa. Foi encontrado também lesão adjacente ao parasita, diferenciada em relação ao estágio evolutivo deste.

Palavras-chave: Neurocisticercose, Transferência de Magnetização, Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Neurocysticercosis is caused for the infestation of the central nervous system by the cysticercus cellulosae, the larva of *taenia solium*. The clinic manifestations of the disease are polimorfic, making crucial the use of methods to detect and to measure tissue changes.

Our purpose was to use the quantitative magnetic resonance imaging, such as relaxometric and the magnetization transfer, to study patients with neurocysticercosis, attempting to connect the parasites degeneration with the parenchymal changes caused by the parasit.

The results show significant difference between patients and normal controls in the normal appearance brain tissue suggesting diffuse damage. Lesion could be measured adjacent to the parasite, either, different according to the degenerative stagium.

Keywords: Neurocysticercose, Magnetization Transfer, Magnetic Resonance.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Imagens usadas para extrair o mapa de MT e o mapa de MT	26
Figura 2 – Sequências usadas para gerar mapas relaxométricos	27
Figura 3 – Tela do programa Display	30
Figura 4 – Imagem distinguindo os diferentes labels	31

Lista de Tabelas

Tabela 1– Razão da Transferência de Magnetização do grupo I – cisto viável. São apresentados média \pm desvio padrão	34
Tabela 2– Razão da Transferência de Magnetização do grupo II – início de degeneração. São apresentados média \pm desvio padrão	35
Tabela 3– Razão da Transferência de Magnetização do grupo III – final de degeneração. São apresentados média \pm desvio padrão	35
Tabela 4– Razão da Transferência de Magnetização do grupo IV – calcificação. São apresentados média \pm desvio padrão	36
Tabela 5– Valores T2 do grupo I – cisto viável. São apresentados média \pm desvio padrão	36
Tabela 6– Valores T2 do grupo II – Início degeneração. São apresentados média \pm desvio padrão	37
Tabela 7– Valores T2 do grupo III– Final degeneração. São apresentados média \pm desvio padrão ..	37
Tabela 8– Valores T2 do grupo IV – calcificação. São apresentados média \pm desvio padrão	37
Tabela 9– Valores de Relaxometria comparando pacientes e controles. São apresentados média \pm desvio padrão	38
Tabela 10– Valores de Razão de transferência de magnetização comparando pacientes e controles. São apresentados média \pm desvio padrão	38

Lista de siglas

NCT – neurocisticercose

SNC – Sistema nervoso central

SB – Substância Branca

SC – Substância Cinzenta

MTR – Magnetization Transfer Ratio

MT – Magnetization Transfer

RM – Ressonância Magnética

HC – SP – Hospital das Clínicas de São Paulo

ROI – Region of interest (região de interesse)

ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

TC – Tomografia Computadorizada

LCR - líquido cefalorraquiano

FLAIR - Fluid attenuated inversion recovery

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
1.1. Neurocisticercose	12
1.1.1. História.....	13
1.1.2. Incidência e epidemiologia	14
1.1.3. Patologia.....	15
1.1.4. Quadro clínico.....	16
1.1.5. Diagnóstico	17
2. Objetivo	21
3. Metodologia.....	23
3.1. Pré-processamento.....	23
3.2. Razão de transferência de magnetização.....	25
3.3. Relaxometria.....	27
3.4. Classificação do processo de degeneração do parasita	28
3.5. Segmentação.....	29
3.6. Estatística.....	33
4. Resultados.....	34
5. Discussão.....	39
6. Conclusões.....	40
7. Bibliografia.....	41

1. INTRODUÇÃO

1.1. *Neurocisticercose*

Cisticercose do sistema nervoso central (SNC), ou neurocisticercose (NCT), é a doença produzida pela instalação da forma larvária da *Taenia Solium* no SNC. Na teníase, o homem é o hospedeiro definitivo, onde ocorre a forma sexuada do parasita, e o porco é o hospedeiro intermediário, o que alberga a forma larvária. No porco, o cisticerco apresenta distribuição aleatória, predominando na musculatura estriada. Se ingerido pelo homem, sem a devida destruição pelo cozimento, o cisticerco pode desenvolver-se, resultando na forma adulta, a tênia, que se aloja no seu intestino, passando a liberar proglotes com ovos. O ciclo se completa com a ingestão dos ovos pelo porco, a partir da contaminação de água, solo, vegetação e alimentos. A neurocisticercose ocorre quando este ciclo natural do parasita é alterado, com a ingestão dos ovos pelo homem, que passa a ser o hospedeiro intermediário, albergando a forma larvária. Uma particularidade importante é que, no caso do homem, ocorre uma localização preferencial no SNC, talvez pelo maior débito sanguíneo, proporcional.

A transmissão é classicamente dividida em “interna” e “externa”. Na interna ocorreria um regurgitamento de proglotes do intestino para o estômago, liberação dos ovos, e a penetração destes na corrente sanguínea. A externa ocorreria por ingestão de ovos a partir de mãos sujas por fezes, alimentos contaminados por fezes, mas, principalmente por irrigação de verduras e frutas por riachos que recebem esgoto não tratado, seguido de ingestão dos produtos sem uma lavagem adequada e sem substâncias capazes de romper o ovo, tais como vinagre e hipoclorito. Assim, a neurocisticercose é uma doença causada pelo

subdesenvolvimento, uma vez que sua base de transmissão é dependente de condições sanitárias precárias, condição essencial para que os ovos, liberados nas fezes cheguem até o homem. Mais do que um problema de higiene pessoal é um problema de saúde pública, pois a ingestão de verduras em restaurantes e lanchonetes expõe pessoas com hábitos higiênicos rígidos à contaminação.

Uma vez no estômago, o ovo sofre a ação do suco gástrico, perde sua cápsula externa e se transforma em oncosfera. Esta penetra a mucosa gástrica, ganha os vasos linfáticos e as vênulas mesentéricas. As oncosferas são disseminadas por via hematogênica para todo o corpo, tendo, no homem predileção pelo SNC, talvez devido ao débito sanguíneo maior. As diversas formas evolutivas do parasita são: ovo, oncosfera, larva (*cysticercus cellulosae*), embrião hexacanto e *taenia solium*. O tempo de início de sintomas após a infestação varia de meses a 30 anos, mas a faixa média é quatro a oito anos.

1.1.1. História

A seguir apresentamos uma perspectiva histórica da descoberta da doença e da evolução do conhecimento acerca desta.

1558 - RUMLER: primeiro relato de cisticercose humana, em necropsia de um paciente epilético.

1853 - VAN BENEDEN: relaciona o cisticerco com a *Taenia Solium*.

1881 - MAGALHÃES: faz o primeiro relato de caso no Brasil.

1882 - ZENKER: descreve a forma racemosa da doença.

1905 - PEREIRA: faz o primeiro relato de caso com localização encefálica no Brasil.

1909 - WEIMBERG: descreve a reação de fixação de complemento.

1911 - MOSES: descreve a reação de fixação de complemento no Líquido Cefalorraquiano e no soro de um paciente com diagnóstico confirmado por necropsia.

1913 - GRUND E WATHERHOUSE: descrevem a presença de eosinofilia no LCR.

1915 - ALMEIDA: descreve 13 casos de necropsia no RJ. A doença deixa de ser considerada rara no Brasil.

1928 - BUSI: faz a primeira observação radiológica em radiografias simples de crânio.

1977 - VÁRIOS AUTORES: descrevem a utilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico da neurocisticercose.

1981 - LIVRAMENTO: utiliza a reação de imunofluorescência indireta.

1982 - COSTA: utiliza o teste imunoenzimático ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

1.1.2. Incidência e epidemiologia

Rara nos países ricos e comum nos países pobres. Na Europa a doença é relatada na Rússia, Portugal, Espanha, Romênia e Polônia. Na Ásia ela é comum na China, Filipinas, Tailândia, Coreia do Sul e Índia. É endêmica em toda a África e América Latina, incluindo o México. No Brasil é mais comum em SP, MG, PN e GO, sendo, curiosamente incomum no norte-nordeste. Não existe uma explicação consensual para esta distribuição no Brasil, sendo provavelmente ligada a situação do solo ou deficiência no diagnóstico.

Em Ribeirão Preto a incidência no período de 1956 a 1979 foi de 7,75% nos pacientes internados e de 2,7% nos ambulatoriais[1]. No HC-SP foi de 3,3% nos pacientes internados, de 1945 a 1961, de acordo com Canelas. Na Cidade do México o índice foi de 5,4%.

A idade de ocorrência varia de dois a 69 anos, sendo a faixa predominante dos 20 aos 40 anos. Há relato de um caso aos seis meses por Takayanagui. Não há diferenças significativas entre os sexos e raças.

1.1.3. Patologia

O cisticerco apresenta-se como uma vesícula pequena que mede de cinco mm a dois cm, menos comumente chegando a quatro cm de diâmetro, com uma diminuta cabeça e colo invaginados, o scólex, imersos em líquido transparente e envolto por fina membrana esbranquiçada[2] Cisticerco significa “cauda de vesícula”. O scólex mede de dois a três mm, algumas vezes chegando a cinco mm de diâmetro. A parede do cisto mede de 0,07 a 0,1 mm de espessura. Pode apresentar-se em uma forma degenerada, sem scólex e agrupada em cachos, chamada de forma racemosa, podendo atingir até 15 cm, mais comum em cisternas da base, mas que pode ocorrer no parênquima, simulando tumores.

O início da degeneração ocorre com o aumento de proteína no líquido vesicular, que passa a ter uma consistência gelatinosa denominada de forma coloidal.

No parênquima cerebral o cisto provoca apenas em uma discreta reação inflamatória tecidual representada por uma fina cápsula de colágeno, enquanto estiver vivo. No processo de morte, sua membrana degenera e perde o controle do seu conteúdo, o qual acaba por provocar uma reação inflamatória mais exuberante, resultando em edema e reação granulomatosa no parênquima adjacente, deposição mais extensa de colágeno, formando um pequeno granuloma com cerca de um cm de diâmetro. Com a resolução do processo, ocorre uma degeneração hialina, fibrose e calcificação que aparece em um período variável de oito meses a quatro anos. Ocorre proliferação glial em torno, que pode acometer as células nervosas. As artérias adjacentes podem sofrer alterações proliferativas na camada endotelial e chegar a trombosar. No interior dos ventrículos ocorre ependimite e nas meninges ocorre um processo inflamatório que as torna aderentes e espessadas, especialmente na base do encéfalo.

A localização parenquimatosa é mais comum, especialmente no fundo de sulcos. Em seguida ocorre, com frequência, a localização cisternal e intraventricular. Existindo localização múltipla em um mesmo paciente. Entre os ventrículos a localização mais relatada

é no quarto ventrículo, seguido dos laterais e terceiro ventrículo. Presume-se que isto seja causado simplesmente pela gravidade, pois, entre as cisternas predominam as basais.

1.1.4. Quadro clínico

A característica clínica básica da neurocisticercose é o polimorfismo de sua apresentação, sendo os sintomas dependentes do local onde se a larva se implanta[1]. A crise epilética é o sintoma mais comum, estando ligada à localização parenquimatosa cortical. Em seguida vêm os sintomas de hipertensão intracraniana (cefaléia, vômitos e edema de papila), provocada pela obstrução do fluxo liquórico nos ventrículos ou cisternas da base, ou pelo edema cerebral difuso. Rigidez de nuca, febre e sinais meníngeos aparecem na localização cisternal. Dependendo da localização parenquimatosa, podem ocorrer distúrbios psiquiátricos, com alucinações, delírios e estados psicóticos e demenciais. Sinais localizatórios os mais diversos podem ocorrer, tais como síndromes cerebelares, piramidais e sensitivas. A localização medular pode provocar síndromes medulares e radiculares as mais diversas, tanto pela localização parenquimatosa, rara, como pela aracnoidite ligada à localização no espaço subaracnóideo.

Os sinais podem ser agrupados em formas clínicas tais como: epilética, hipertensiva, meníngea, psiquiátrica e apoplética, sendo esta última ligada a arterite e infarto. Pode-se ainda acrescentar a forma medular e a cefaléia isolada.

Na forma encefalítica ou miliar, ocorre uma reação particularmente aguda com cistos que se distribuem por todo o encéfalo, que, por algum motivo não provocam um processo focal, mas sim uma reação inflamatória generalizada com processo inflamatório, reforço e edema cerebral. Esta forma é mais comum em crianças. A duração da fase aguda é de aproximadamente dois a seis meses, com o desaparecimento dos sintomas a seguir, podendo

restar algum edema residual por algum tempo. Tardamente, após oito meses a dois anos, as calcificações vão aparecer.

O melhor prognóstico é observado nas cefaléias puras ou formas epiléticas, onde o controle das crises é possível. Tem prognóstico muito reservado a forma hipertensiva. Porém, a morbidade do processo é extremamente variável, sendo possível observar pacientes com infestações maciças, sem reação inflamatória ou sintomas, encontrando-se apenas calcificações, tardiamente, em pacientes assintomáticos ou com sintomas sem relação causal com as calcificações[3]. Por outro lado, outros pacientes apresentam intensa reação inflamatória e clínica exuberante relacionadas com apenas um cisto. Esta diferença de evolução parece estar relacionada com o tipo de reação imunológica do hospedeiro.

1.1.5. Diagnóstico

Os critérios diagnósticos são: detecção de alterações líquóricas e radiográficas ou por achados cirúrgicos e de necropsias. Os exames séricos tais como a reação de fixação de complemento, hemoaglutinação, radioimunoensaio e ELISA, permanecem como auxiliares. No Líquido Cefalorraquiano os achados são a pleocitose e eosinoflorraquia, a hiperproteíorraquia, a positividade para a reação de Weimberg de imunofluorescência indireta e reação imunoenzimática (ELISA).

Os achados na tomografia computadorizada (TC)[4, 5] incluem calcificações nodulares delicadas, com contornos lisos e arredondados, com dois a três mm de tamanho; pequenos cistos com ou sem realce após contraste intravenoso (i.v.), geralmente pequenos, medindo 10 a 12 mm, podendo, excepcionalmente, ser grandes e simular outros cistos e tumores. Localizam-se no parênquima, cisternas e ventrículos, nesta ordem de frequência. Em cisternas podem aparecer aglomerados, na forma racemosa. Quando no interior de ventrículos, sem realce, podem ser denunciados por deformidade ventricular, ou

hipodensidades parenquimatosas. Algumas vezes é possível ver o scólex. Quando em degeneração, apresentam realce anelar regular, sem nódulos murais, podendo eventualmente aparecer como nódulos, especialmente quando em involução. Podem apresentar edema perilesional, especialmente após produzirem crises epiléticas. Algumas vezes não são detectados na tomografia computadorizada, por estarem próximos a osso ou em regiões de artefato, ou mesmo por serem muito pequenos. Nestas eventualidades, a ressonância magnética é mais sensível. Na forma encefalítica ou miliar é possível identificar inúmeros reforços em anel, e sinais de hipertensão intracraniana. Outra forma de apresentação é a apoplética, com infarto cerebral causado por cisticercos em cisternas, próximos de artérias, com reação inflamatória ao redor e arterite, levando a obstrução desta.

A TC apresenta dificuldade adicional em identificar cisticercos localizados no interior de ventrículos cerebrais devido à densidade destes ser igual à do líquido cefalorraquiano (LCR). Nestes casos, a maneira de contornar esta dificuldade é introduzir um contraste iodado de baixa osmolaridade nas cisternas e ventrículos, levando à opacificação do LCR aos raios-X e conseqüente detecção de falhas de enchimento provocadas pelos cistos, que podem ser móveis ou fixadas em regiões do epêndima inflamado. As formas cisternais sugerem aglomerados semelhantes a cachos. A mesma imagem de falha de enchimento pode ser observada em mielografias, sendo que os cistos raquianos podem levar a aracnoidite e bloqueios extramedulares.

Com introdução da ressonância magnética (RM) na prática clínica, foi possível detectar detalhes mais sutis no processo de degeneração do parasita, incluindo aumento progressivo da concentração protéica no seu líquido vesicular. Jena A. et al., 1988,[6] descreveu diversos estágios deste processo, sendo o *estágio I* aquele onde o cisto está vivo, com seu líquido vesicular aparecendo com sinal de água com conteúdo protéico baixo, hipointenso em T1 e hiperintenso em T2. O scólex é visível com sinal inverso ao do cisto, sem edema. No *estágio II* acrescenta-se o edema peri-cisto, primeiro sinal de processo

inflamatório parenquimatoso. No *estágio III* inicia-se o processo de degeneração interna do cisto, com acúmulo de proteína no seu líquido, que começa a apresentar uma maior viscosidade e um aspecto coloidal, levando a uma Inversão do sinal da RM entre o conteúdo do cisto e o scolex. Progressivamente o cisto passa a apresentar encurtamento do tempo T2 e imagem escura nas imagens ponderadas em T2 e iso ou hipossinal nas imagens ponderadas em T1. No *estágio IV* o processo de degeneração está adiantado, com hialinização e morte do parasita, não sendo visível o scólex. No *estágio V* já existe fibrose peri-lesional, que aparece na RM com hipossinal T2 e hipersinal T1. No *estágio VI* o cisto está fibrótico, com hipossinal em T2 e isossinal em T1, comparado com a substância cinzenta. O *estágio VII* é aquele onde a calcificação dos resíduos do parasita gera um nódulo cálcico, sem sinal à RM.

Eventualmente é possível identificar cistos no interior dos ventrículos devido à fase de degeneração coloidal destes ou ao reforço ependimário no local da aderência do parasita. As seqüências T1, densidade de prótons (DP) e de inversão recuperação com atenuação do líquido livre (FLAIR) são melhores que o T2. Às vezes são produzidas sinéquias nos ventrículos, com deformação destes. O cisto pode estar móvel, migrando de um ventrículo para outro. A localização deste no quarto ventrículo pode causar dilatação deste, porém pode ocorrer dilatação isolada do quarto ventrículo por aderências inflamatórias nos forames de saída, associada com obstrução do aqueduto mesencefálico, nos pacientes com derivação do LCR. A localização na cisterna do ângulo ponto cerebelar pode sugerir outras patologias, devendo estar na lista dos diagnósticos diferenciais desta região, no nosso meio. No septo pelúcido pode ocorrer cisto por localização deste na cisterna da lâmina *terminalis*, que devem ser diferenciados de cistos aracnóides e outros tumores.

Em relação ao tratamento, inúmeros trabalhos mostram uma resposta razoável com o uso de Albendazol, porém existem dúvidas, em relação à resposta no caso de cistos intraventriculares e cisternais, onde a concentração do medicamento é menor. No caso do mecanismo de lesão, existem questões em aberto sobre a existência ou não de relação causal

entre a presença de calcificações e síndromes epiléticas[3], por exemplo. Existem dúvidas também sobre o mecanismo pelo qual o hospedeiro responde ao parasita, com a concomitância de casos praticamente assintomáticos e casos muito graves, com carga parasitária semelhante. Neste sentido, o estudo das alterações do parênquima ao redor do parasita tem potencial para adicionar elementos para se entender este mecanismo [7].

2. Objetivo

O intuito deste estudo foi verificar se as médias dos valores de T2 e MTR de regiões em torno do cisto e das respectivas regiões contralateral têm diferença significativa e se extrairmos as lesões, também encontraríamos alguma diferença significativa de SB e SC dos pacientes contra os valores do mesmo tipo de tecido do grupo controle.

Um estudo semelhante foi realizado na Índia[8]. Nele Khumar et al. (2002) comparou os valores de T2 e MTR da região perilesional com o contralateral aparentemente normal.

Testamos primeiramente a hipótese de que a média da diferença, do MTR entre regiões perilesional e contralateral normal, é igual a zero contra a hipótese de que essa mesma diferença não é igual zero. Em seguida testamos essas mesmas hipóteses aplicadas aos valores T2.

No segundo estudo testamos as mesmas hipóteses acima citadas, aplicadas ao encéfalo como um todo, para o grupo de pacientes contra o grupo controle. Em ambos os estudos a análise foi feita separadamente para SB e SC.

Os passos seguidos para desenvolver o estudo foram:

- i. Pré-processamento
- ii. Classificação
- iii. Segmentação

Após estes passos, pudemos separar os exames nos seguintes grupos:

- I- Cisto viável (11 exames);
- II- Cisto em início de degeneração (9 exames);
- III- Final de degeneração (10 exames);
- IV- Calcificação (3 exames).

Para a realização da análise estatística foram utilizados os métodos de comparação entre duas amostras. Para comparar o paciente com ele mesmo, ou seja o ipsilateral com o contralateral, utilizamos o Teste t pareado. Na comparação entre o grupo controle e o grupo paciente foi utilizado o teste de variância duplo em seguida o t teste para amostras independentes.

3. Metodologia

3.1. Pré-processamento

As imagens de RM utilizadas para estudo estão arquivadas no banco de dados do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica, e foram obtidas para segmento clínico com a supervisão do orientador deste projeto. Estas imagens são obtidas com o padrão DICOM que é utilizado para armazenamento digital de imagens. As ferramentas e softwares utilizados para este projeto foram desenvolvidos no “Brain Image Centre”, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal – Québec - Canadá (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/>).

Todo o processamento está sendo feito em imagens no formato MNC (minc format – Medical Image NetCDF <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>) sendo necessário a transformação da imagem de DICOM para MINC. Esta transformação foi feita utilizando scripts que convertem de DICOM para MINC. Após feita a conversão foi calculado o MTR utilizando script próprio, utilizando valores dentro do ventrículo e fora do encéfalo.

Para a geração dos mapas relaxométricos foi utilizada uma ferramenta denominada *Relaxom*, desenvolvida localmente, que fornece um mapa relaxométrico pronto para análise quantitativa e visual[12].

Dentre os cerca de 60 exames de RM obtidos para o estudo, após a classificação do MT restaram cerca de 32 exames. Esta classificação foi feita baseada no grau de ruído presente no MT, que prejudica o estudo, pois o ruído interfere no MTR, tornando os dados menos próximos do valor real. Os ruídos se tornam presentes de diversas maneiras, seja por o paciente ter se mexido durante a obtenção das seqüências MT, ou pela presença de movimentos internos do próprio fluxo do líquido cefalorraquidiano. Visualizando o MTR

podemos detectar a presença de ruídos, esta classificação foi feita juntamente com o orientador, pois é necessário alto conhecimento de imagens para isto.

3.2. Razão de transferência de magnetização

A Transferência de Magnetização é uma técnica quantitativa e qualitativa de Ressonância Magnética muito utilizada para medir trocas químicas entre tecidos. Esta técnica permitiu identificar anomalias em tecidos, que não são vistas a olho nu, no exame de RM comum. A mielina presente no axônio (célula nervosa) é rica em macromoléculas isto permite a detecção de anomalias neste tecido. A mielina constitui a Substância Branca do encéfalo, é branca devido a presença de mielina. Com a MT é possível mensurar alterações sutis da SB de pacientes com NCT, sendo indetectáveis no exame visual da RM.

No encéfalo as macromoléculas são representadas por proteínas e esfingolipídios de membrana axonais e da mielina. O hidrogênio das macromoléculas não é detectável pela RM convencional, mas se aplicarmos um pulso de saturação direcionada para sua frequência de precessão ela irá produzir uma transferência de energia para as moléculas de água vizinhas que estão livres. Por esta transferência não ser homogênea podemos detectar as alterações nos tecidos, pois ela é maior em tecidos íntegros e menor nos tecidos que sofreram algum tipo de alteração. Quando quantificamos a MT obtemos informações a respeito do local em que ocorreram alterações.

A quantificação da MT é feita através do processamento da imagem de RM, que deve ser feito com duas seqüências idênticas, sendo que uma possui o pulso de saturação (MTon) e a outra sem o pulso de saturação (MToff). Com estas imagens podemos calcular a Razão de Transferência de Magnetização (MTR) através da diferença de porcentagem entre estas duas seqüências. Este valor de MTR nos mostra o quanto cada voxel da imagem com pulso MT é menos brilhante que a imagem sem o pulso.

O MTR foi então calculado voxel por voxel acima do nível de ruído, definido por “treshold” obtido pelo sinal dos ventrículos e do “background”, usando-se a fórmula:

$$MTR = [(M_o - M_s) / M_o] \times 100\%$$

qual (M_o) é a intensidade de sinal antes do pulso MT e (M_s) após o pulso MT.

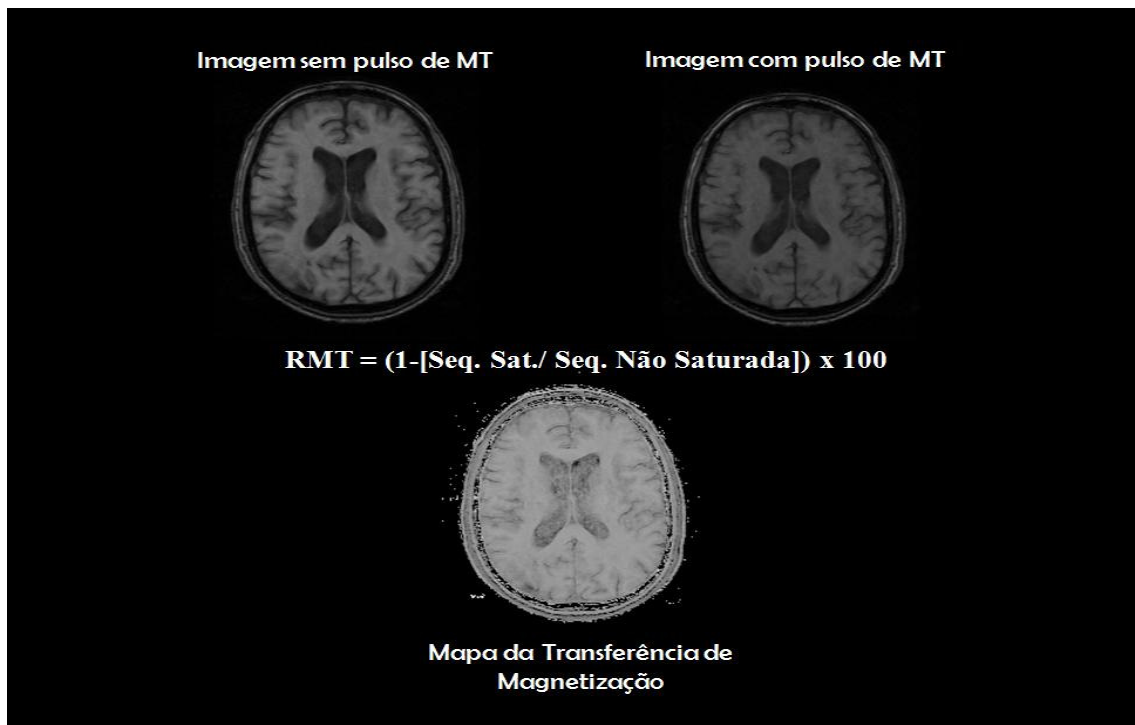


Figura 1 – As duas imagens superiores revela o tipo de imagem que se usa para extrair o mapa de MT. A imagem inferior central, é o mapa de MT. (Fonte: arquivo de imagens utilizadas no estudo)

3.3. Relaxometria

A Relaxometria fundamenta-se na quantificação do tempo T1 (relaxação longitudinal) ou T2 (relaxação transversal) de núcleos de hidrogênio, baseados na intensidade de sinal obtido das seqüências de ressonância magnética. Utilizando esta técnica é possível obter mapas do tempo T1 ou T2 dos tecidos, sendo este último o mais utilizado devido a maior sensibilidade para a maioria dos processos patológicos e a maior agilidade na obtenção dos mapas[11].

O mapa da relaxometria foi feito através da construção voxel a voxel a partir das duas imagens adquiridas na seqüência PD-T2, turbo spin-echo, com TE de 22 e 90 ms. Quando se utilizam apenas dois tempos de eco (TE), o tempo de relaxação T2 é estimado pela equação:

$$T2 = (TE2 - TE1) / \ln [SI (TE1 / TE2)]$$

Onde **TE1** e **TE2** são, respectivamente, o primeiro e o segundo tempo de eco, **SI** é a intensidade do brilho e **ln** o logaritmo neperiano.

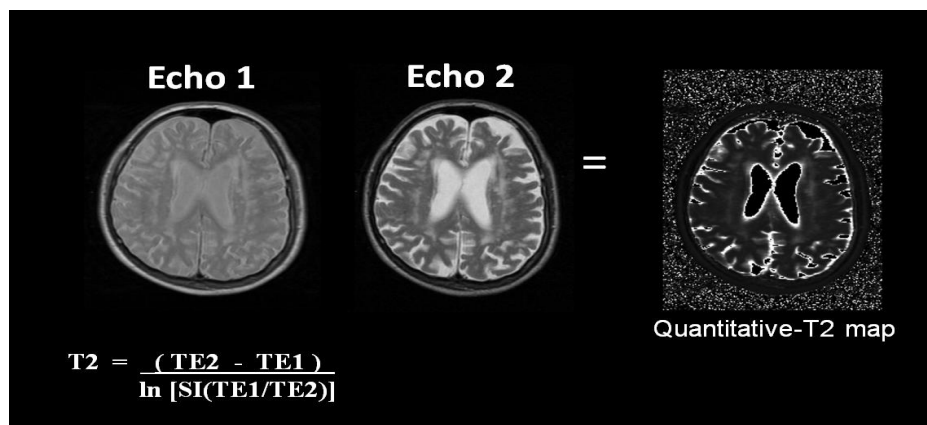


Figura 2 – Seqüências usadas para gerar mapas relaxométricos. (Fonte: arquivo de imagens utilizadas no estudo)

3.4. Classificação do processo de degeneração do parasita

A classificação dos pacientes, em relação ao tipo (localização) da infestação, grau de degeneração do parasita e forma clínica da doença. A classificação foi revisada juntamente com o médico orientador deste projeto, a fim de garantir a precisão dos dados.

Após o término desta etapa iniciamos uma segunda classificação quanto à qualidade do mapa de MTR. Este foi gerado utilizando ferramenta produzida em Montreal. Descartou-se mapas de MTR cuja quantidade de ruídos interferia na qualidade do mapa.

Alguns pacientes possuem exames de RM de vários anos seguidos, obtidos para seu seguimento clínico. Aproveitando esta série de exames, sugere-se fazer um estudo mais completo acerca da evolução desses casos no que se refere ao valor do MT nas lesões e em todo parênquima cerebral. Podendo assim comparar anos anteriores com o mais atual.

3.5. Segmentação

A segmentação consiste em dividir uma imagem em objetos para que se possa estudar apenas a região de interesse. Neste trabalho segmentamos o cisticerco em evolução/degeneração no encéfalo. A identificação dos objetos foi feita através de seu delineamento com uma região de interesse (ROI) marcada pela identificação voxel-a-voxel, que é identificada por uma cor e número que pode ser salva como um arquivo binário (*label*) que posteriormente será usado para extração de dados dos mapas de MT e de relaxometria.

Os cisticercos foram segmentados, separando-se cada fase evolutiva, tendo-se adotado quatro classes: cisto viável, em fase inicial de degeneração, em fase final de degeneração e calcificado. Além disto, foram segmentadas, a região perilesional de substância branca e cinzenta, separadamente, além da região cerebral homóloga anatomicamente, contralateral. O objetivo aqui é identificar parâmetros quantitativos para poder mensurar o processo degenerativo do cisticerco, bem como as alterações relacionadas com esta degeneração na SB e SC. A identificação de regiões homólogas visa comparar valores de MT de tecido cerebral semelhante para funcionar como controle interno.

Desenvolvido em Montreal, o software Display permite a visualização concomitante dos três planos ortogonais da imagem volumétrica (axial, sagital e coronal), e a possibilidade de delimitação de regiões de interesse por identificação de voxels, visível automaticamente nos três planos, com utilização de filtros (threshold) de níveis de intensidade de sinal na delimitação dos voxels (Figura 3). Existem 255 cores de *labels* que podemos utilizar, e podemos definir o tamanho do *label* a ser utilizado, para que a segmentação se torne mais precisa (The Brain Image Software - Display <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/Display>).

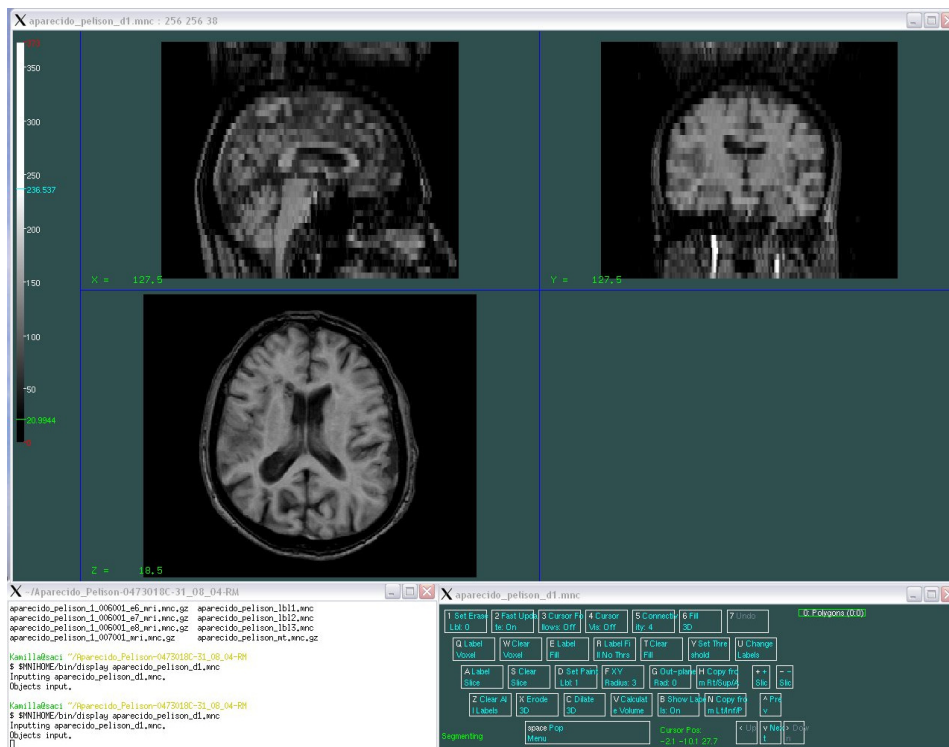


Figura 3 – Tela do programa Display mostrando imagem volumétrica (três planos ortogonais).

A segmentação de cada paciente foi feita na seqüência T1 da imagem de RM. E a análise da fase de desenvolvimento do cisticerco foi feita em imagens T1 e T2.

O cisticerco que aparece com um nódulo na parede da lesão apresenta baixa intensidade de sinal no cisto e alta intensidade no nódulo, em T1. No T2 as intensidades são invertidas: baixa para o nódulo e alta para o cisto. Estas características nos mostram o cisticerco em sua primeira etapa evolutiva.

A segunda fase da evolução do cisto caracteriza-se pela presença de edema em torno do cisto. Quando percebemos intensidade de sinal contrária no nódulo e no cisto temos a fase de degeneração do cisto associada à inflamação pericística. O cisto simples (figura 4-a) é o estágio de hialinização do parasita, morto recentemente ou morrendo. O cisto, com fibrose ao seu redor é visto em T2 com encurtamento de sinal na região de fibrose, e fraco brilho em T1. Na fibrose do cisto em si, também há encurtamento do sinal em T2. E no ultimo estágio da cisticercose temos a calcificação, que apresenta encurtamento de sinal tanto em T1 quanto em T2[7]. Um mesmo cisticerco em vários cortes foi representado pelo mesmo *label* (Figura 4-b,c e d) e cada região da lesão recebeu um *Label* específico, assim como sua respectiva região

contralateral (Figura 4-b). O mesmo label em vários cortes nos permitiu analisar o cisto em volume. Áreas próximas as bordas da lesão foram descartadas da segmentação para que o volume parcial das lesões não interferisse nos resultados.

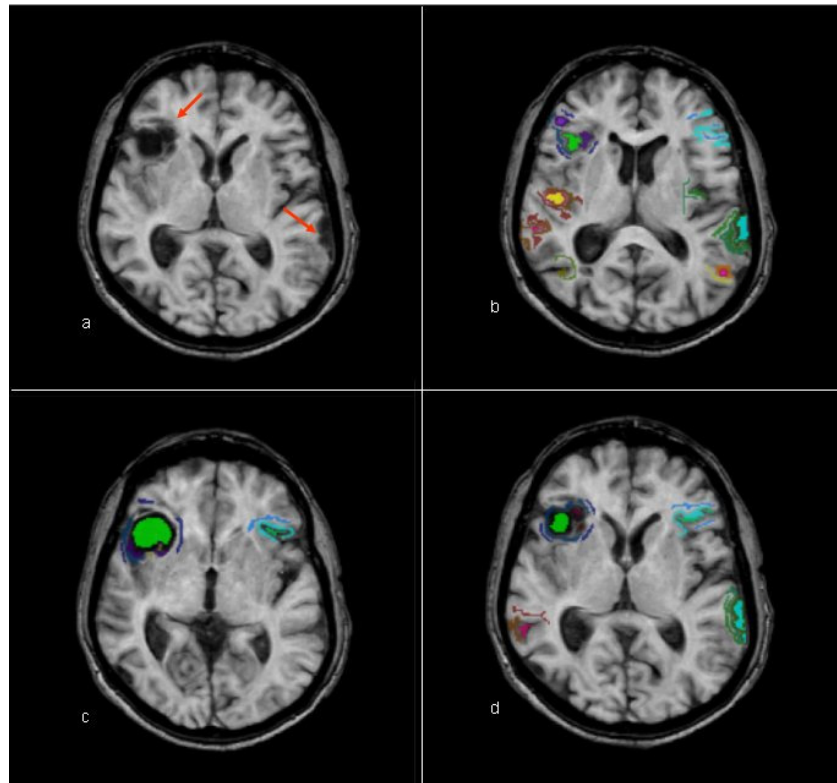


Figura 4 – (a) Imagem de RM MToff com neurocisticercose; (b) A mesma imagem, segmentada; (c) e (d) A mesma imagem mostrando que uma mesma lesão recebe o mesmo label em vários cortes diferentes. (Fonte: imagem do arquivo utilizado no estudo)

Esses *labels* serão utilizados para o cálculo do valor do MT no cisto, em sua região perilesional e na região contralateral. Sendo esta última região de grande importância para confirmarmos a hipótese de que há alterações significativas nos valores de MT do parênquima cerebral com cisticercose. Comparamos o MT desta região com a lesão. O MT do *label* é calculado fazendo-se o corregristo do *label* no espaço do arquivo de onde os dados serão extraídos, depois usamos a ferramenta mincstats para gerar a tabela com os valores dos labels, a média e o desvio padrão, das lesões e suas respectivas regiões contralateral. Um script foi adaptado para que o arquivo .txt gerado nos mostrasse o nome do paciente, o desvio padrão, a média e o label a qual esses valores se referiam. A extração destes valores foi baseada na imagem gerada pelo corregristo (paciente_mt_res.mnc) e no arquivo que contém os labels

(paciente_lbl.mnc). A ferramenta mincstats faz parte do pacote minctools desenvolvido em Montreal.

Em paralelo com esta atividade, o pacote de ferramentas utilizadas neste trabalho foi estudado, e instalado para que pudesse aprender suas especificidades. Este necessita de conhecimentos específicos para sua execução e instalação. O ambiente computacional em que serão executadas essas ferramentas deve ser previamente preparado. Elas funcionam em ambiente Windows, mas emulando o Unix, para que se possa fazer o acesso e execução pela linha de comando. Destas a única ferramenta utilizada até agora com interface gráfica é o Display. As outras são executadas através de scripts específicos chamados pela linha de comando.

A parte de segmentação automática de substância branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano foi realizada através do algoritmo Classify[12]. O qual automatiza o processo através da segmentação orientada pela detecção da intensidade de brilho na imagem ponderada em T1. Este algoritmo foi aperfeiçoado localmente¹¹, e inclui a extração do tecido extra-encefálico, correção da heterogeneidade do campo magnético, transformação para o espaço Talairach, segmentação dos tecidos e transformação para o espaço nativo.

Os passos seguintes foram agrupados em dois scripts. O primeiro realiza a subtração das lesões do label dos tecidos cerebrais, retornando um label somente com os tecidos aparentemente saudáveis. O segundo realiza o corregristo do label com os mapas de MTR e de relaxometria e, por fim, extrai os valores da substância branca e cinzenta.

A fim de acrescentar dados às nossas comparações foram feitas máscaras dos labels para que pudesse extraí-los da imagem, de forma que criamos o mapa de mt e relaxometria sem as lesões, ou seja, mapas para SB e SC supostamente normal do grupo de pacientes.

¹¹ Esta ferramenta foi desenvolvida por Paula Rejane Beserra Diniz, sobre a devida orientação do Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon durante estágio realizado no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica.

3.6. Estatística

O teste t nos permite a comparação entre duas amostras, sejam elas dependentes ou não. Neste trabalho fazemos dois estudos: um com amostra pareada, onde comparamos num mesmo paciente regiões de SB e SC ipsilateral e contralateral. No segundo estudo comparamos dois grupos sendo um de pacientes e outro de pessoas saudáveis (sem lesões), chamado grupo controle.

A comparação entre o grupo paciente e grupo controle foi feita com o teste t para amostras independentes (two simple test t). Os valores comparados foram extraídos de todo o encéfalo do paciente, sem as lesões, e de todo encéfalo do controle, separando SB de SC em ambos os casos.

O teste t-pareado (*paired t test*) foi utilizado para comparar valores usando o próprio paciente como controle. Os valores comparados foram extraídos de regiões opostas e homólogas no encéfalo, as quais chamamos de ipsilateral a região que é o foco do estudo, e contralateral a região homóloga oposta.

Para realizar tais análises utilizamos o programa Matlab, que possui um pacote de ferramentas estatísticas. Foram feitos scripts para facilitar a execução das ferramentas `ttest(x,y)` e `ttest2(a,b)`. Estes scripts leem um arquivo em formato `.txt` o qual contém os valores a serem comparados dispostos em duas colunas. Adotou-se como padrão a primeira coluna para se referir aos valores extraídos dos pacientes e a segunda coluna referindo-se aos valores extraídos de regiões contralaterais ou do grupo controle.

4. RESULTADOS

Foram segmentados 16 exames, sendo 14 indivíduos. Destes exames extraiu-se a seguinte classificação quanto a fase evolutiva: 11 exames com **cisto viável** (classe I); 9 exames com **cisto em início de degeneração** (classe II); 10 exames em **final de degeneração** (classe III); e por fim 3 exames com **calcificação** (classe IV).

As tabelas seguintes mostram os valores de média e desvio padrão da Razão de Transferência de Magnetização para a SB e SC das regiões perilesional e contralateral, e o *p* valor encontrado na análise estatística para cada grupo.

O grupo I representa os pacientes nos quais adotamos como parâmetro a região em torno de cisto viável. Na tabela 1 temos a descrição dos valores de média e desvio padrão do MTR, para SB e SC das regiões perilesional e contralateral normal, e o *p* valor encontrado quando confrontamos as duas regiões na análise estatística.

MTR Grupo I			
	perilesional	contralateral	p
SB	24.03 ±4.33	26.02±2.95	0.15
SC	20.04±6.21	19.66±4.95	0.3

Tabela 1 – Razão da Transferência de Magnetização do grupo I – cisto viável. São apresentados média ±desvio padrão.

Os valores de *p* mostrados na tabela 1, não nos permite dizer que existe diferença significativa entre os valores perilesional e contralateral normal. Isso representa que não há alteração significativa nos valores de mtr perilesional, e que esses valores são próximos dos valores para contralateral normal. Portanto a alteração da SB e SC na presença do cisticercos é

difusa, e a resposta inflamatória de cada paciente não apresenta valores muito diferentes do restante do encéfalo, mesmo em regiões onde não houve instalação de cisticerco viável.

Somente para a SB ao redor de lesões em início de degeneração (representado pelo grupo II) o valor de *p* nos diz que há diferenças significativas entre as regiões ipsilateral e contralateral. A tabela 2 mostra a média e desvio padrão de MTR e o *p* valor, encontrados para cada região.

MTR Grupo II			
	perilesional	contralateral	<i>p</i>
SB	29.31±8.87	28.01±2.98	<i>5.90e-07</i>
SC	23.53±9.78	20.63±4.95	<i>0.9</i>

Tabela 2 – Razão da Transferência de Magnetização do grupo II – início de degeneração. São apresentados média ± desvio padrão.

Da tabela 2 podemos concluir que também não há diferenças relevantes no valor de MTR de SB e SC ao redor de cistos em início de degeneração.

Para o terceiro caso, não podemos concluir se há diferenças significativas entre os valores de SB e SC ao redor de lesões em final de degeneração comparados com SB e SC da região oposta homóloga. Como mostra a tabela 3.

MTR Grupo III			
	perilesional	contralateral	<i>p</i>
SB	32.97±3.83	34.80±3.12	<i>0.2</i>
SC	30.47±5.53	20.27±4.39	<i>0.3</i>

Tabela 3 – Razão da Transferência de Magnetização do grupo III – final de degeneração. São apresentados média ± desvio padrão.

Isso significa que as alterações ao redor do cisto em fase final de degeneração não difere de forma importante do restante do parênquima aparentemente normal.

Para regiões em torno de calcificação, cujos valores são apresentados na tabela 4, podemos dizer que há diferenças significativas somente para a SC ao redor da lesão e seu respectivo contralateral.

MTR Grupo IV			
	perilesional	contralateral	p
SB	24.03±4.33	26.02±95	0.2
SC	20.04±6.21	19.66±4.95	0.01

Tabela 4 – Razão da Transferência de Magnetização do grupo IV – calcificação. São apresentados média ± desvio padrão.

Essa diferença entre SC aparentemente normal e em torno de cisticerco calcificado nos diz que somente para esta região do parênquima há alterações relevantes entre o ipsilateral e contralateral.

As tabelas a seguir mostram os valores de T2 para cada grupo e seus respectivos desvio padrão para as regiões de SB e SC, ipsi e contralateral.

Primeiramente no grupo de pacientes com cisto viável, os valores de p, para SB e SC, nos mostram que há diferenças significativas entre as regiões com lesão e aparentemente normal.

T2 Grupo I			
	perilesional	contralateral	p
SB	6.15±18.23	13.35±20.61	0.02
SC	7.28±21.25	13.61±20.01	0.01

Tabela 5 – Valores T2 do grupo I – cisto viável. São apresentados média ± desvio padrão.

No segundo grupo, cujos pacientes tem cistos em fase inicial de degeneração, também há diferenças significativas entre as regiões ipsi e contralateral tanto para SB quanto para a SC.

T2 Grupo II			
	perilesional	contralateral	p
SB	7.15±22.23	13.92±21.79	<i>1.59e-05</i>
SC	7.26±22.77	14.79±20.40	<i>1.43e-05</i>

Tabela 6 – Valores T2 do grupo II – Início de degeneração. São apresentados média ± desvio padrão.

Nos pacientes com cistos em fase final de degeneração observamos, através do p valor, que tanto para a SB quanto SC há diferenças significativas entre as regiões com lesão e aparentemente normal.

T2 Grupo III			
	perilesional	contralateral	p
SB	8.02±20.36	15.69±19.35	<i>1.59e-05</i>
SC	8.71±22.01	16.69±19.35	<i>1.43e-05</i>

Tabela 7 – Valores T2 do grupo III – Final de degeneração. São apresentados média ± desvio padrão.

Os pacientes com calcificação, não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre as regiões lesionadas e não lesionadas de SB e SC.

T2 Grupo IV			
	perilesional	contralateral	p
SB	7.11±23.38	13.36±20.38	<i>0.14</i>
SC	7.41±23.81	14.06±20.08	<i>0.16</i>

Tabela 8 – Valores T2 do grupo IV – calcificação. São apresentados média ± desvio padrão.

O mesmo foi feito com um grupo controle com idade média em torno de 41.5 e desvio padrão 9.5. Realizou-se o teste t pareado para estas idades e resultou num p valor igual a 0.12022, mostrando que não existe diferença estatisticamente significativa quanto as idades.

A seguir temos os resultados encontrados (tabelas 9 e 10) de MTR e T2, para SB e SC, comparando grupo controle com grupo pacientes e o p valor encontrado na análise estatística. Os valores tanto de MTR quanto de T2 foram extraídos dos mapas criados sem as lesões.

Relaxometria tecido “sem lesão”			
	paciente	controle	p
SB	130.58±39.33	105.44±2.57	0.0315
SC	167.4±49.2	124.44±4.1	0.0045

Tabela 9 –Valores de Relaxometria comparando pacientes e controles,. São apresentados média ± desvio padrão.

Valores MTR “sem lesão”			
	Pacientes	Controles	p
SB	24.04±7.66	26.71±1.01	0.0042
SC	19.71±10.38	20.58 ±1.17	0.1934

Tabela 10 –Valores de Razão de transferência de magnetização comparando pacientes e controles,. São apresentados média ± desvio padrão.

Tanto para os valores de T2 quanto para o MTR o p valor nos mostra que há diferenças significativas se excluirmos as lesões dos mapas e compararmos a SB e SC de todo o encéfalo com pessoas saudáveis.

5. Discussão

Ao segmentar o tecido adjacente ao parasita, buscamos verificar a existência ou não de lesão detectável nesta porção de tecido. Para comparação, segmentamos tecido homólogo contralateral. Nossos resultados mostraram ausência de diferença significativa na maioria das amostras (tabelas 1 a 8).

Por outro lado, a segmentação do tecido cerebral aparentemente normal, ou seja aquele não relacionado com as lesões (tabelas 9 e 10) mostrou diferença significativa entre os pacientes e o grupo controle normal, usado para comparação. Este segundo resultado já tinha sido publicado anteriormente por outros autores [7 e 8].

A comparação entre estas tabelas permite concluir que as alterações difusas são mais importantes do que alterações locais, sugerindo que o processo inflamatório sistêmico seja mais significativo do que a lesão direta produzida pela implantação do parasita.

6. Conclusões

1. As técnicas de transferência de magnetização e a quantificação do tempo de relaxação são capazes de detectar lesões teciduais relacionadas à neurocisticercose.
2. Nossos resultados sugerem que as alterações difusas foram mais significativas do que as alterações peri-lesionais imediatas.

7. Bibliografia

1. Takayanagui, O.M. and E. Jardim, [*Clinical aspects of neurocysticercosis: analysis of 500 cases*]. Arquivo Neuropsiquiatria, 1983. 41(1): p. 50-63.
2. Escobar, A., *The pathology of neurocysticercosis - Chapter 4*, in *Cysticercosis of the central nervous system*, R.-C.J. Palacios E, Taveras, JM, Editor. 1983, Charles C Thomas Publisher.
3. Leite, J.P., et al., *Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy*. Neurology, 2000. 55(10): p. 1485-91.
4. Rodriguez-Carbajal, J., B. Boleaga-Duran, and J. Dorfsman, *The role of computed tomography (CT) in the diagnosis of neurocysticercosis*. Childs Nerv Syst, 1987. 3(4): p. 199-202.
5. Minguetti, G. and M.V. Ferreira, *Computed tomography in neurocysticercosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983. 46(10): p. 936-42.
6. Jena, A., et al., *Cysticercosis of the brain shown by magnetic resonance imaging*. Clin Radiol, 1988. 39(5): p. 542-6.
7. Pradhan, S., M.K. Kathuria, and R.K. Gupta, *Perilesional gliosis and seizure outcome: a study based on magnetization transfer magnetic resonance imaging in patients with neurocysticercosis*. Ann Neurol, 2000. 48(2): p. 181-7.
8. Kumar, R., et al., *Multiparametric quantitation of the perilesional region in patients with healed or healing solitary cysticercus granuloma*. Neuroimage, 2002. 15(4): p. 1015-20.

9. Kathuria, M.K., et al., *Measurement of magnetization transfer in different stages of neurocysticercosis*. J Magn Reson Imaging, 1998. 8(2): p. 473-9.
10. GARCIA, H.H. and O.H. Del Brutto, *Imaging findings in neurocysticercosis*. Acta Trop, 2003. 87(1): p. 71-8.
11. Carneiro A, Vilela G, Araújo D, Baffa O. Relaxometry: Methods and Applications *Brazilian Journal of Physics* 2006;36:6
12. Cocosco CA, Zijdenbos AP, Evans AC. A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. Med Image Anal. 2003. Dec;7(4):513-27.