MÉTODOS DE ANÁLISE DE IMAGENS APLICADOS À CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL, PERFUSÃO MIOCÁRDICA E INERVAÇÃO AUTONÔMICA EM MRI E SPECT NO CONTEXTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Gustavo Canavaci Barizon[*], André Schmidt[**], Marcus Vinícius Simões[**], Leonardo Pippa Gadioli[**] e Luiz Otávio Murta Junior[*]

[*] Departamento de Computação e Matemática – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brasil
[**] Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brasil

e-mail: gustavo.canavaci@usp.br

Resumo: A doença de Chagas é uma doença de importante relevância clínica, com alta incidência. A relação entre a lesão tecidual miocárdica e os defeitos na inervação autonômica na doença de Chagas é pouco conhecida. Este trabalho descreve o desenvolvimento e aplicação de métodos de análise de imagens capazes de prover uma análise integrada das lesões teciduais através do imageamento de ressonância magnética (MRI), perfusão miocárdica e inervação autonômica, disponíveis através da tomografia de emissão de fótons (SPECT). Este artigo descreve e avalia um método para caracterização e quantificação de tecidos. O método proposto é baseado na segmentação de imagens MRI e de corregistro entre as imagens MRI e imagens SPECT usando MIBG e imagens SPECT usando 99Tc (m)-MIBI. Para realizar a segmentação do miocárdio, foi utilizada a técnica de Contorno Ativo Geodésico. A segmentação de fibrose em imagens MRI foi realizada com base no algoritmo de máxima entropia de Tsallis. O corregistro não-rígido foi realizado através do método B-Spline. Inicialmente, o corregisto foi feito entre imagens SPECT usando 99Tc (m)-MIBI e imagens SPECT usando MIBG. Em seguida, foi feito o corregistro com imagens MRI. A relação das regiões de fibrose e regiões com ausência de atividade sináptica foi obtida através do teste de correlação de Spearman, que forneceu um coeficiente de correlação de 0.9371. Assim, a ferramenta desenvolvida fornece uma análise integrada de informação, permitindo uma melhor compreensão da relação entre o dano ao tecido do miocárdio e defeitos de inervação autonômica causadas pela doença de Chagas.
Palavras-chave: Doença de Chagas, MRI, SPECT, Corregistro, Entropia de Tsallis.

Abstract: *Chagas disease is a disease of major clinical relevance, with high incidence. The relation between the myocardial tissue damage, myocardial perfusion and defects in the autonomic innervations is poorly understood. This work proposes the development and application of image analysis methods capable of providing an integrated visualization and analysis of tissue injuries through magnetic resonance imaging (MRI), autonomic innervations and myocardial perfusion, available through photon emission tomography (SPECT). This paper describes and evaluates a method for tissue characterization and quantification. The proposed method is based on segmentation of MRI and registration between MRI images and SPECT images using MIBG and 99Tc (m)-MIBI. To perform the segmentation of myocardium, we used Geodesic Active Contour. Fibrosis segmentation in MRI images was performed based on the algorithm of maximum Tsallis entropy. Nonrigid registration was performed based on B-Spline method. Initially, the registration was made between SPECT images using 99Tc (m)-MIBI and MIBG. Then MRI volumes were registered with SPECT images. It is possible to observe regions of fibrosis and with absence or low synaptic activity comparatively to myocardial perfusion. The relationship of regions of fibrosis and regions with absence of synaptic activity was obtained by Spearman correlation, which provided a correlation coefficient of 0.9371. Thus, the developed tool provides an integrated analysis of information contributing to a better understanding of the relationship between myocardial tissue damage and autonomic innervations injuries caused by Chagas disease.*
Keywords: *Chagas disease, MRI, SPECT, Registration, Tsallis Entropy.*

Introdução

Após um século desde sua descoberta, em 1909, por Carlos Chagas, a doença de Chagas ainda constitui um dos maiores problemas de saúde pública da América Latina. Na sua forma cardíaca, a doença caracteriza-se por alteração da inervação autonômica e fibrose das células do miocárdio [1]. A doença de Chagas em sua forma crônica, chamada cardiomiopatia chagásica

crônica (CCC), é uma das principais complicações da doença. Consiste em uma inflamação e consequente destruição progressiva do tecido cardíaco, seguido por alterações no padrão de condução dos impulsos elétricos, e a arritmias. Paralelamente, a doença de Chagas pode comprometer também as aferências do sistema nervoso autônomo (SNA), especificamente as sinapses simpáticas no miocárdio. As lesões difusas no miocárdio por processo inflamatório devido à doença de Chagas são visíveis através do imageamento de ressonância magnética (MRI) com o uso do contraste de gadolínio (Gd). As sinapses autonômicas, por outro lado, são visíveis através de tomografia por emissão de fóton único (SPECT) com utilização de metaiodobenzilguanidina (MIBG).

É visto que nas imagens adquiridas com a técnica de realce tardio em MRI, o miocárdio íntegro aparece com intensidade de sinal muito baixa (escuro). Nas regiões de fibrose ocorre ruptura das membranas dos miócitos necróticos e, portanto, o gadolínio pode se distribuir livremente (maior volume de distribuição). A necrose dos miócitos também causa uma alteração da cinética de distribuição do contraste, de modo que a saída do gadolínio das áreas de fibrose ocorre mais lentamente (*delayed washout*). Estes dois fatores fazem com que a concentração do contraste, cerca de 10 a 15 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido miocárdico normal, tornando as áreas de fibrose brancas (sinal intenso) nas imagens de realce tardio. A tomografia computadorizada por Emissão de fóton único (SPECT) é uma submodalidade em medicina nuclear. A SPECT pode fornecer informações acerca da circulação sanguínea e da distribuição de substâncias radioativas no organismo. Após a injeção de um radiotraçador, o isótopo é extraído do sangue pelos miócitos viáveis e retido dentro do miócito por certo período de tempo [2]. Os fótons são emitidos a partir do miocárdio em proporção à magnitude de captação do radioisótopo, por sua vez relacionados à perfusão quando for utilizado 2-metoxi-isobutil-isonitrila (MIBI) e inervação simpática quando for utilizado metaiodobenzilguanidina (MIBG).

No estudo realizado por Simões [3] foi detectado os distúrbios da inervação simpática ventricular e as anormalidades de perfusão do miocárdio em vários estágios da cardiopatia chagásica. A população do estudo consistiu em trinta e sete indivíduos de regiões endêmicas que tiveram testes sorológicos positivos para a doença de Chagas. Foram divididos em três grupos de acordo com a gravidade da disfunção miocárdica. Os indivíduos foram submetidos à cintilografia por MIBG marcado com iodo-123 para a avaliação da inervação simpática cardíaca. As imagens SPECT foram adquiridas duas horas após a injeção de MIBG. Para a análise da perfusão foi realizado a segmentação das paredes do ventrículo esquerdo, divididas em 17 regiões.

Nesse estudo foi desenvolvido métodos de investigação da cardiomiopatia crônica chagásica a partir do processamento de imagens que permitam o estudo da correlação topográfica entre imagens de realce tardio de MRI, da inervação simpática em imagens SPECT com a injeção de MIBG e a da perfusão miocárdica em imagens SPECT com a injeção de 99Tc (m) – (MIBI). No estudo foram utilizadas diversas técnicas de processamento de imagens para a segmentação de tecidos em imagens do miocárdio. Além disso, foi realizado o corregistro entre imagens SPECT de perfusão com imagens SPECT de inervação simpática e imagens de MRI. Nesse caso, foi avaliada a correlação entre as regiões desnervadas e as regiões de fibrose. Além disso, foi verificada a presença de defeitos de perfusão miocárdica.

Materiais e métodos

Esse estudo foi realizado a partir da adaptação e aprimoramento de um sistema que obteve sucesso em utilizar algumas técnicas de processamento de imagens para a segmentação de regiões miocárdicas em imagens de Ressonância Magnética Nuclear [4]. Neste sistema foi desenvolvido a implementação dos métodos de segmentação das bordas epicárdicas e endocárdicas como também a segmentação e quantificação dos tecidos fibrosados e infartado viável no miocárdio para avaliação de pacientes infartados.

A segmentação das bordas (epicárdicas e endocárdicas) nas imagens de MRI e SPECT foi baseada em contorno ativo geodésico [5].

A segmentação da região de fibrose em imagens de MRI foi feita a partir da maximização da entropia de Tsallis, através da análise de textura das imagens e com a utilização de operadores morfológicos. Inspirado por conceitos multifractais, Tsallis propôs uma generalização das estatísticas de Boltzmann-Gibbs-Shannon (BGS), que se baseia numa forma entrópica generalizada [6]. A q-entropia foi implementada no sistema a partir das seguintes expressões:

$$S_q = \frac{1-\sum_{i=1}^{k}(p_i)^q}{1-q} \quad (1)$$

$$S_q(\mathrm{H_b} + \mathrm{H_w}) = S_q(\mathrm{H_b}) + S_q(\mathrm{H_w}) + (1-q)S_q(\mathrm{H_b})S_q(\mathrm{H_w}) \quad (2)$$

Onde k é o número total de possibilidades do sistema e o número real, q, é um índice entrópico que caracteriza o grau de não aditividade.

A quantificação de fibrose em imagens de MRI foi realizada a partir da porcentagem de fibrose em relação à área do miocárdio segmentado.

A segmentação da região com hipocaptação em imagens SPECT com utilização de 99Tc (m) – (MIBI) foi realizada a partir do thresholding com limiar referente a 50% do pixel de máxima intensidade no miocárdio segmentado. A segmentação da região com hipocaptação em imagens SPECT com utilização de MIBG foi realizada a partir do thresholding com limiar referente a 30% do pixel de máxima intensidade no miocárdio segmentado.

Para realizar a aplicação do corregistro entre imagens de MRI e imagens de SPECT foi utilizado o método de corregistro não rígido B-Spline, que está

implementado no ITK. A B-Spline é um método de corregistro não rígido que pertence a um conjunto de métodos que realizam deformações de forma livre que são descritos por uma B-Spline de terceira ordem [7].

O sistema foi desenvolvido utilizando a linguagem de programação C++, com interface Qt. Foram utilizadas ferramentas como o Insight Toolkit (ITK), Visualization Toolkit (VTK) para a realização da segmentação, quantificação e visualização das imagens.

As imagens dos exames estão em formato DICOM, que é um conjunto de normas para tratamento, armazenamento e transmissão de informação médica num formato eletrônico, estruturando um protocolo.

O presente estudo utilizou retrospectivamente dados de investigação clínica nos termos aprovados pelo Comitê de Ética do HCFMRP-USP de acordo com o processo 6595/2011.

Resultados

A partir da aplicação do Contorno Ativo Geodésico e da maximização da entropia de Tsallis, foi possível realizar a segmentação do miocárdio e da região de fibrose. Após a aplicação do corregistro não rígido B-Spline entre as imagens, foi realizada a segmentação das regiões de hipocaptação em imagens SPECT com utilização de 99Tc (m) – (MIBI) em repouso e estresse e em imagens SPECT com utilização de MIBG.

Na Figura 1 é visto o resultado das segmentações do miocárdio e da região de fibrose no ventrículo esquerdo de um paciente, sendo possível através dessas segmentações, a identificação das bordas endocárdicas e epicárdicas, e também as regiões com lesões provocadas pela fibrose. Além disso, na Figura 1 é visto o resultado da aplicação do corregistro entre imagens de MRI e SPECT-MIBI. Na figura, é possível observar as duas imagens sobrepostas antes e após a aplicação do corregistro. A imagem de SPECT-MIBI é alinhada e ajustada em relação à imagem de MRI através da técnica de corregistro.

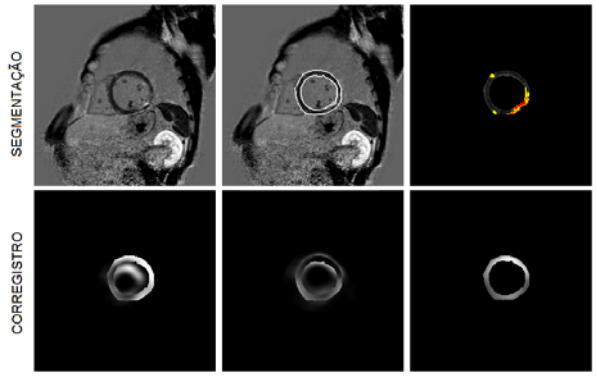

Figura 1: Segmentação do miocárdio e da região de fibrose em imagens MRI. Corregistro entre as imagens MRI e SPECT-MIBI(rest).

A partir dessas segmentações e corregistro, foram obtidos os dados quantitativos referentes à porcentagem de fibrose nas imagens segmentadas de MRI e da porcentagem de hipocaptação de MIBG em imagens de SPECT. Na Tabela 1, são encontrados os dados obtidos de 12 pacientes com a doença de Chagas.

Tabela 1: Valores em porcentagem de fibrose e porcentagem de hipocaptação de MIBG de pacientes com a doença de Chagas.

Paciente	% Fibrose (MRI)	% Hipocaptação (SPECT-MIBG)
1	40,27	37,50
2	44,79	42,59
3	29,26	27,69
4	35,75	42,98
5	32,43	34,40
6	28,27	23,60
7	28,64	25,72
8	16,01	13,57
9	27,75	25,46
10	40,88	40,70
11	29,70	31,34
12	41,32	49,92

Com esses dados, é possível mostrar a correlação entre o dano no tecido miocárdico e a inervação autonômica. Para realizar essa correlação, foi utilizado o teste de correlação não paramétrico de Spearman.

O coeficiente de correlação de Spearman encontrado foi de 0.9371, indicando uma ótima correlação entre a presença de fibrose e desnervação autonômica.

Na Figura 2 é visto o gráfico de dispersão da variável referente à porcentagem de fibrose (eixo X) e da variável referente à porcentagem de hipocaptação de MIBG (eixo Y).

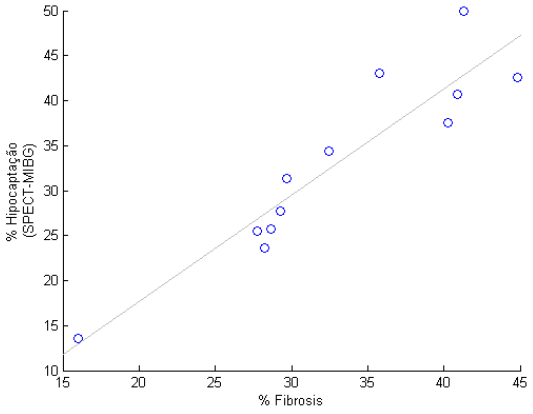

Figura 2: Gráfico de dispersão dos dados referentes à fibrose e hipocaptação de MIBG.

Para a análise de perfusão miocárdica, foi realizada a quantificação de MIBI em imagens de SPECT adquiridas em repouso e estresse. Essa quantificação foi realizada após o corregistro entre as imagens adquiridas em repouso e estresse. Os dados obtidos são encontrados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores em porcentagem de hipocaptação de MIBI em repouso e estresse em imagens de SPECT de pacientes com a doença de Chagas.

Paciente	% Hipocaptação MIBI – repouso (I)	% Hipocaptação MIBI – estresse (II)	% Diferença entre II e I
1	18,34	63,18	44,83
2	2,12	3,30	1,17
3	8,57	15,56	6,98
4	31,70	42,38	10,68
5	0,78	6,24	5,45
6	24,07	26,87	2,60
7	6,22	16,62	10,39
8	0,62	4,20	3,57
9	1,83	8,74	6,90
10	2,94	3,21	0,26
11	0	28,66	28,66
12	0,08	11,44	11,36
Média	**8,10**	**19,20**	**11,07**

A média da diferença obtida entre a porcentagem de hipocaptação de MIBI em estresse e em repouso foi de 11,07%.

A ferramenta desenvolvida apresenta baixo tempo de processamento nas etapas de segmentação e corregistro em casos típicos, quando comparados com o tempo gasto em segmentações totalmente manuais. As etapas de segmentação do miocárdio e segmentação das regiões de fibrose em imagens de MRI necessitam de um tempo médio de processamento de 15 segundos. A segmentação do miocárdio em imagens SPECT é realizada em um tempo de processamento inferior a 5 segundos. A etapa de corregistro entre as imagens necessita de um tempo médio de processamento de 7 segundos. O tempo de processamento pode variar em situações em que o usuário tem o interesse de realizar uma segmentação de forma semi-automática.

Discussão

Esse trabalho apresentou resultados relacionados com a quantificação de fibrose em imagens de MRI e quantificação de MIBI e MIBG em imagens de SPECT. Os resultados obtidos em relação à presença de fibrose e hipocaptação de MIBG apresentaram uma ótima correlação, permitindo relacionar a presença de lesão em tecidos do miocárdio com a desnervação autonômica em pacientes com a doença de Chagas. A partir do gráfico de dispersão (Figura 2) é possível visualizar uma considerável relação entre as duas variáveis.

A partir dos valores encontrados na Tabela 2, são observados defeitos de perfusão miocárdica em alguns pacientes, pelo fato de não haver uma distribuição homogênea do radiotraçador por todo o miocárdio nas imagens de estresse e repouso.

Conclusão

O estudo mostrou a vantagem da utilização de técnicas de segmentação e corregistro entre as imagens, proporcionando a união de informações teciduais e informações a respeito da inervação cardíaca.

O modelo proposto nesse estudo pode ser facilmente implementado em uma rotina clínica para avaliação de pacientes com doença de Chagas, desde que as imagens adquiridas nos exames de MRI e SPECT encontram-se disponíveis.

Dessa forma, a ferramenta desenvolvida fornece uma análise integrada de informação, permitindo uma melhor compreensão da relação entre o dano ao tecido do miocárdio e defeitos de inervação autonômica, ou seja, a relação entre a fibrose e ausencia ou baixa atividade sináptica causada pela doença de Chagas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES pelo apoio financeiro.

Referências

[1] Landesmann M, Pedrosa R, Albuquerque J. Cintilografia Cardíaca com Metaiodobenzilguanidina Marcada com Iodo-123 em Pacientes no Estágio Inicial da Fase Crônica da Doença de Chagas. SOCERJ; 2007; 20: 40-46.

[2] Braunwald, E., Libby, P., Bonow, R., Mann, D., Zipes, D. Tratado de Doenças Cardiovasculares. 8ª ed. Saunders Elsevier; 2010.

[3] Simões, M., Pintya, A., Bromberg-Marin, G., Sarabanda, A., Antloga, C., Pazin-Filho, A., Maciel, B., and Marin-Neto, J. Relation of Regional Sympathetic Denervation and Myocardial Perfusion Disturbance to Wall Motion Impairment in Chagas' Cardiomyopathy. The American Journal Of Cardiology; 2000; 86: 975-981.

[4] Barizon G, Murta-Junior, L, and Schmidt, A. Sistema de segmentação e quantificação de tecidos com insuficiência cardíaca por ressonância magnética. 2012.

[5] Ranganath S. Contour extraction from cardiac MRI studies using snakes. Medical Imaging, IEEE Transactions; 1995;14: 328-338.

[6] Tsallis C. Nonextensive statistics: Theoretical, experimental and computational evidences and connections. Brazilian Journal of Physics; 1999; 29.

[7] Ibáñez L, Johnson HJ, McCormick MM. The ITK Software Guide Book 1: Introduction and Development Guidelines. 4ª ed. ITK; 2014.