



Concordância interobservador do escore visual de atrofia do córtex entorrinal (ERICA)

Interobserver agreement of the visual entorhinal cortex atrophy (ERICA) score

Isabela Melo Dutra¹, Marcos Rosa Júnior¹

RESUMO

Introdução: O escore ERICA tem sido utilizado como uma ferramenta de avaliação da atrofia do córtex entorrinal em imagens de RM do crânio em pacientes com suspeita de Doença de Alzheimer. **Objetivos:** Avaliar o grau de concordância interobservador e a reprodutibilidade na aplicação do escore ERICA para verificar o grau de atrofia do córtex entorrinal. **Métodos:** As análises foram realizadas por dois avaliadores a partir de exames de RM com cortes de 1,3 mm, na sequência T1 SPGR sem contraste, na região hipocampal no nível dos corpos mamilares. A amostra constituiu-se de 51 pacientes atendidos no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Para medir a concordância interobservador, foi utilizado o teste de Kappa ponderado (peso linear). **Resultados:** Na classificação, os escores 0 e 1 foram os mais encontrados na amostra para os dois hemisférios cerebrais. Para avaliação de concordância de classificação da atrofia do córtex entorrinal, o teste de Kappa ponderado indicou que há uma confiabilidade moderada entre os dois observadores tanto para o lado direito ($k=0,4785$; $p=7,333e^{-05}$), quanto para o lado esquerdo ($k=0,5526$; $p=8,199e^{-07}$). **Conclusão:** A interpretação do Kappa deve levar em consideração o contexto específico em que é aplicado, portanto, a interpretação de imagens de RM para o escore ERICA parece constituir-se em instrumento viável no que se refere à classificação de atrofia do córtex entorrinal, contribuindo, enquanto biomarcador de imagem, para o diagnóstico precoce da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Ressonância Magnética. Biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: The ERICA score has been used as an assessment tool for entorhinal cortex atrophy in cranial MRI images of patients with suspected Alzheimer's Disease. **Objectives:** To evaluate the degree of interobserver agreement and reproducibility in the application of the ERICA score to verify the degree of entorhinal cortex atrophy. **Methods:** Analyses were performed by two evaluators based on MRI exams with 1.3 mm slices, using the T1 SPGR sequence without contrast, in the hippocampal region at the level of the mammillary bodies. The sample consisted of 51 patients treated at the radiology and imaging diagnosis service of Cassiano Antônio Moraes University Hospital. To measure interobserver agreement, the weighted Kappa test (linear weight) was used. **Results:** In the classification, scores 0 and 1 were the most common in the sample for both cerebral hemispheres. For the evaluation of agreement in the classification of entorhinal cortex atrophy, the weighted Kappa test indicated that there is moderate reliability between the two observers for both the right side ($k=0.4785$; $p=7.333e-05$) and the left side ($k=0.5526$; $p=8.199e-07$). **Conclusion:** The interpretation of Kappa should consider the specific context in which it is applied; therefore, the interpretation of MRI images for the ERICA score appears to be a viable instrument in relation to entorhinal cortex atrophy, supporting, as an imaging biomarker, the early diagnosis of AD.

Keywords: Alzheimer's Disease. Magnetic Resonance Image. Biomarker.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

imelodutra@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Isabela Melo Dutra, Marcos Rosa Júnior.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

11/10/2024

Aprovado:

12/12/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa que leva ao declínio cognitivo, sendo a forma de demência mais comum, representando cerca de 60% de todos os casos de síndrome demencial^{1,2,3}. Estima-se que até 2050, haverá cerca de 150 milhões de casos de DA no mundo². A idade avançada é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, sendo as mulheres entre 80 e 99 anos mais acometidas do que homens nessa mesma idade^{2,3,4,5,6,7,8}.

À análise patológica, o cérebro afetado pela DA apresenta atrofia generalizada, com alterações mais proeminentes nos lobos temporal, medial e parietal^{6,7,9}. Os marcadores histopatológicos da DA são a presença de placas neuríticas compostas de material beta-amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares a partir da proteína tau. Acredita-se que o acúmulo dessas placas ocorra de forma precoce na evolução da DA em regiões como hipocampo e córtex entorrinal^{2,3,7,9}.

O diagnóstico definitivo de DA é estabelecido por biópsia ou autópsia. Na prática clínica, o reconhecimento dessa entidade é baseado em critérios probabilísticos a partir da história clínica, exame físico, pesquisa de biomarcadores e de mutação genética, além de realização de exames de imagem^{2,6,7,10}.

Os biomarcadores são variáveis fisiológicas, anatômicas ou bioquímicas que podem ser avaliados em pacientes vivos para caracterizar alterações patológicas específicas de uma doença e são classificados de acordo com o método de análise. Podem ser obtidos no líquido cefalorraquidiano (LCR), no sangue periférico ou através de estudos de imagem estrutural e molecular^{1,2,3,8,10,11}.

A ressonância magnética (RM) do crânio está incluída nos critérios de diagnósticos da DA e possui sensibilidade e especificidade superior a 85%^{10,12,13,14}. Este exame permite a avaliação de estruturas mesiais temporais e fornece informações dos padrões de atrofia cerebral, compatíveis com a DA, até mesmo antes do surgimento dos sintomas clínicos, sendo que a redução do volume do córtex

entorrinal antecede o declínio cognitivo em torno de quatro anos e possui um valor preditivo de até 90%^{1,10}. É um método preciso e não invasivo para a identificação de mudanças anatômicas no cérebro³.

Um método validado e muito utilizado na prática clínica é o escore MTA (*Medial Temporal lobe Atrophy*), considerado um biomarcador de neurodegeneração e que se concentra principalmente na avaliação da atrofia do hipocampo. É classificado de 0 a 4 pontos, baseado na largura da fissura coroidea e do corno temporal, e da altura do hipocampo^{1,2,15}. No entanto, vários estudos de imagem e neuropatológicos vêm demonstrando que o córtex entorrinal e a região transentorrinal estão entre as primeiras estruturas cerebrais a mostrarem alterações patológicas na DA, antes mesmo do acometimento hipocampal, motivando o desenvolvimento de um método de avaliação direcionado para o córtex entorrinal^{1,2,10}.

Nesse contexto, elaborou-se o escore ERICA (*Entorrhinal Cortex Atrophy*), que tem sido utilizado como uma ferramenta de avaliação da atrofia do córtex entorrinal em imagens de RM do crânio em pacientes com suspeita de DA¹. A pontuação varia de 0 a 3 conforme a identificação visual de redução volumétrica do córtex entorrinal, a qual evolui para a formação de uma fenda entre o primeiro e o tentório cerebelar – configurando o *tentorial cleft sign*. Ao reconhecimento desse sinal, é atribuído o escore ERICA = 2, com 91% de acurácia para discriminação entre declínio cognitivo subjetivo e DA¹.

Recentemente, as discussões voltadas para essa temática buscam aprofundamento com base na análise de exames de RM, cuja utilização tem sido ampliada rotineiramente e, alguns estudos evidenciam viabilidade para a validação do escore ERICA^{1,16,17,18,19}. No entanto, alguns autores observam que o escore ERICA se apresenta limitado em virtude da escassez de pesquisas disponibilizadas que possam evidenciar o seu desempenho de pontuação na RM²⁰.

O objetivo deste estudo foi avaliar o grau de concordância interobservador e a reprodutibilidade na aplicação do escore ERICA para avaliação do grau de atrofia do córtex entorrinal do lobo temporal.

MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de exames de imagem obtidos através da RM do crânio com equipamento da marca *Philips*, Modelo *Achieva 1.5 Tesla*. A base de dados foi proveniente de pacientes atendidos no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), que realizaram RM do crânio por motivos variados no período de 2016 a 2017.

Para inclusão no estudo, o critério utilizado para seleção foi de exames contendo a sequência *T1-weighted 3D spoiled gradient-recalled echo sequence* (SPGR) sem contraste, com cortes de 1,3 mm. Foi realizada reconstrução coronal, alinhada ao tronco cerebral, na região hipocampal de interesse, no nível dos corpos mamilares.

Procederam-se às análises do grau de atrofia do córtex entorrinal do lobo temporal de 51 indivíduos, por dois avaliadores, separadamente: IMD (dois anos de experiência) e MRJ (14 anos de experiência). Nesse sentido, foi utilizado o escore ERICA fornecido para o lado direito e para o lado esquerdo, isoladamente.

O escore ERICA é um sistema de pontuação visual baseado em imagens de RM do crânio para avaliar e classificar o grau de atrofia dessa estrutura em pacientes suspeitos de DA¹. A pontuação varia de 0 a 3 conforme a identificação visual do grau de atrofia do córtex entorrinal. O escore 0 define o volume normal do córtex entorrinal e do giro para-hipocampal. O escore 1 foi utilizado quando houve alargamento do sulco colateral, denotando leve atrofia, e, o escore 2, quando se notou uma fenda entre o córtex entorrinal e o tentório cerebelar, configurando o “tentorial cleft sign”, classificado como moderada atrofia. Já o escore 3, que traduz acentuada atrofia, foi caracterizado quando houve pronunciada atrofia do giro parahipocampal e uma fenda larga entre o córtex entorrinal e o tentório cerebelar¹.

Para medir a concordância interobservador, foi utilizado o teste de Kappa ponderado (peso linear), que atribui um aumento linear do peso para cada

discordância²¹. Para a análise, foi utilizado o programa *R* (*R Core Team*, 2023) com uso do pacote “irr” e adotado o nível de significância de 5%. A classificação da concordância seguiu a proposto por Landis e Koch²¹, conforme a Tabela 1 abaixo:

TABELA 1. Classificação do Valor de Kappa proposta por Landis e Koch²¹ para a concordância

Valores de Kappa	Força da concordância
<0.00	Pobre
0.00 - 0.20	Leve
0.21 - 0.40	Razoável
0.41 - 0.60	Moderada
0.61 - 0.80	Substancial
0.81 - 1.00	Perfeita

Fonte: Landis e Koch²¹.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número 39950120.9.0000.5071.

RESULTADOS

Na classificação realizada pelos observadores, os escores 0 e 1 foram os mais encontrados na amostra para os dois hemisférios cerebrais (Tabelas 2 e 3), resultando em uma concordância de 72,5% para o lado direito e de 78,4% para o lado esquerdo.

Para avaliação de concordância de classificação da atrofia do córtex entorrinal, o teste do Kappa ponderado indicou que há uma confiabilidade moderada entre os dois observadores tanto para o lado direito ($k=0,4785$; $p=7,333e^{-05}$), quanto para o lado esquerdo ($k=0,5526$; $p=8,199e^{-07}$), conforme observa-se na Tabela 4. Desse modo, é possível considerar que ambos os avaliadores demonstraram concordância moderada em relação ao grau de atrofia do córtex entorrinal.

TABELA 2. Número de observações, concordância interobservador e suas respectivas classificações da avaliação do córtex entorrinal no hemisfério direito

Classificação		Avaliador 2				Total
		Sem atrofia	Atrofia leve	Atrofia moderada	Atrofia acentuada	
Avaliador 1	Sem atrofia	23	6	0	0	29
	Atrofia leve	6	13	0	0	19
	Atrofia moderada	1	1	1	0	3
	Atrofia acentuada	0	0	0	0	0
	Total	30	20	1	0	51

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 3. Observações, concordância interobservador e suas respectivas classificações da avaliação do córtex entorrinal no hemisfério esquerdo

Classificação		Avaliador 2				Total
		Sem atrofia	Atrofia leve	Atrofia moderada	Atrofia acentuada	
Avaliador 1	Sem atrofia	25	7	0	0	32
	Atrofia leve	2	15	1	0	18
	Atrofia moderada	1	0	0	0	1
	Atrofia acentuada	0	0	0	0	0
	Total	28	22	1	0	51

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 4. Resumo dos resultados da análise de Kappa para avaliação de concordância da atrofia do córtex entorrinal dos hemisférios direito e esquerdo

Hemisfério	Direito	Esquerdo
Confiabilidade (Kappa Ponderado)	0,4785	0,5526
z (escore-z)	3,965	4,931
p-valor	7,333e ⁻⁰⁵	8,199e ⁻⁰⁷
Intervalo de Confiança (95%)	[0,2420 - 0,7151]	[0,3330 - 0,7723]

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer é a principal causa de demência e tem se tornado uma das doenças mais caras e letais. Observa-se que avanços importantes têm acontecido no entendimento desta patologia, incluindo os fatores de risco, etiologia, diagnóstico e tratamento^{4,8,10}. A ressonância magnética permite quantificar a atrofia cerebral, sobretudo das estruturas mesiais temporais, sendo o córtex entorrinal a primeira estrutura a sofrer alteração do seu vo-

lume^{1, 10}. As investigações sobre o escore ERICA voltadas para avaliação visual do padrão de atrofia do córtex entorrinal em exames de RM com intuito de contribuir no diagnóstico precoce da DA, são escassas. As ferramentas que evidenciam a presença de DA em estágio precoce, com elevado grau de precisão e confiabilidade, têm sido estudadas e, recentemente, vem-se destacando com relevância o escore ERICA para avaliar os padrões de atrofia típicos da DA, cuja ênfase se direciona ao córtex entorrinal^{1, 5, 13, 17, 19}.

Um dos grandes enfrentamentos no diagnóstico da doença consiste na dificuldade para delimitar um diagnóstico preciso nos estágios iniciais da DA, haja vista que, sinais e sintomas, comumente evidenciados, podem encaixar-se em outras alterações bioquímicas, fisiológicas e neurológicas associadas a outras patologias ou mesmo com o processo de envelhecimento, além de que, quando instalados, a doença já não está em um grau inicial^{2,10}. Mediante essas dificuldades e limitações, emerge grande preocupação quanto ao aumento da prevalência dessa patologia, o que impulsiona investigações para validar a viabilidade de ferramentas que contribuam para o diagnóstico preciso e precoce da DA, inclusive através de biomarcadores de imagem^{1, 2, 3, 8, 10, 12}.

Neste estudo, observou-se grau de concordância moderado entre os observadores com uso do escore ERICA em uma amostra de 51 exames de RM do crânio. Os achados corroboram investigação recente que avaliou o escore ERICA como instrumento de apoio ao diagnóstico fundamentado em imagens de RM para a análise da atrofia do córtex entorrinal em casos suspeitos de DA¹. Outras investigações percorrem trajetórias similares^{5,17}.

Pela análise, utilizando-se o escore ERICA para ambos os hemisférios, verificou-se uma concordância interobservador maior que 70%, corroborando os pressupostos da literatura¹⁹. Os valores de p ($7,333e^{-05}$ e $8,199e^{-07}$) encontrados na análise do Kappa para os hemisférios direito e esquerdo, respectivamente, mostram a robustez dos resultados e indicam que dois médicos radiologistas com tempos de experiência diferentes, podem utilizar o escore de avaliação visual do córtex entorrinal (ERICA) na emissão dos laudos de RM do crânio resultando uma boa confiabilidade.

Embora a concordância obtida pelo teste Kappa tenha sido moderada, quando se considera a concordância no número de avaliações alocando os pacientes em dois grupos, 0 e 1 (volume normal) e 2 e 3 (atrofia compatível com DA), o nível de concordância se eleva¹. Deste modo, considerando tais agrupamentos, pode-se supor que a concordância é ainda maior, o que reforça seu uso para diagnóstico^{1,19}.

Os exames de RM do crânio, de modo geral, são realizados com várias sequências antes e

após a administração do meio de contraste. A sequência volumétrica geralmente é efetuada após a administração do contraste (T1 pós contraste). Contudo, a sequência T1 SPGR utilizada neste estudo ocorreu antes da etapa de contraste, para que ele não influenciasse na análise das estruturas para a adequada avaliação da atrofia do córtex entorrinal. Desse modo, como limitação, pode-se inferir o fato de que essa sequência não é realizada comumente, o que restringe o tamanho da amostra, limitando a avaliação de concordância de um determinado escore, como o observado no presente estudo com os escores 2 e 3.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou moderada concordância interobservador na aplicação do escore ERICA tanto para o hemisfério direito quanto para o esquerdo. A interpretação do Kappa deve levar em consideração o contexto específico em que é aplicado, portanto, a interpretação de imagens de RM para o uso do escore ERICA, parece constituir-se em instrumento viável para avaliação da atrofia do córtex entorrinal, contribuindo, enquanto biomarcador de imagem, para o diagnóstico precoce da DA. Devido à escassez de publicações sobre o tema, fazem-se necessários mais estudos, por se tratar de doença com alta prevalência mundial, de alto custo e letal. O uso do escore ERICA deve ser incentivado como método de avaliação nas escolas médicas, na prática clínica, bem como na estratificação do diagnóstico desses pacientes, uma vez que é um teste não invasivo e que pode alterar-se precocemente no paciente com DA. Treinamento adicional e padronização de protocolos podem ser métodos utilizados para elevar a reprodutibilidade deste método.

REFERÊNCIAS

1. Enkirch SJ, Traschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT et al. The ERICA Score: An MR Imaging-based Visual Scoring System for the Assessment of Entorhinal Cortex Atrophy in Alzheimer Disease. *Radiology*. 2018; 288(1):226-233.

2. Schilling LP, Figueredo MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Sigali ML, Smid J et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol.* 2022; 16(3 Suppl 1):25-39.
3. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M et al. Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Biomedicines.* 2021; 9(12):1910-1926.
4. Miramontes S, Serras CP, Woldemariam SR, Khan U, Li Y, Tang AS et al. Alzheimer's disease as a women's health challenge: a call for action on integrative precision medicine approaches. *npj Women's Health.* 2024; 2(1):1-5.
5. Thomas B, Sheelakumari R, Kannath S, Sarma S, Menon RN. Regional Cerebral Blood Flow in the Posterior Cingulate and Precuneus and the Entorhinal Cortical Atrophy Score Differentiate Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40(10):1658-1664.
6. Osborn AG. *Encéfalo de Osborn.* Porto Alegre: Artmed; 2014.
7. Rocha AJ, Gama HP, Pacheco FT. Doenças neurodegenerativas e síndromes demenciais. In: Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA, editors. *Encéfalo.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 729-780
8. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B, Frisoni GB, Salloway, S et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021; 397(10284):1577-1590.
9. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuro-pathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1(1):1-23.
10. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M et al. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22):1-15.
11. Isaacson RS, Ganzer CA, Hristov H, Hackett K, Caesar E, Cohen R et al. The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: a precision medicine approach. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(12):1663-1673.
12. Jack Jr CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024; 1-27.
13. Long X, Chen L, Jiang C, Zhang L. Prediction and classification of Alzheimer disease based on quantification of MRI deformation. *PLoS ONE.* 2017; 12(3):1-19.
14. American College of Radiology [homepage na internet]. Appropriateness Criteria® Dementia [acesso em 06 jul 2024]. Disponível em: <https://acsearch.acr.org/docs/3111292/Narrative/>.
15. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 1995; 242(9):557-560.
16. Rau A, Urbach H. The MTA score—simple and reliable the best for now? *Eur Radiol.* 2021; 31:9057-9059.
17. Träschütz A, Enkirch SJ, Polomac N, Widmann CN, Schild HH, Heneka MT et al. The Entorhinal Cortex Atrophy Score Is Diagnostic and Prognostic in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2020; 74(1):99-108.
18. Park HY, Park CR, Suh CH, Shim WH, Kim SJ et al. Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021; 31:9060-9072.
19. Socher KLR, Lopes D, Nunes DM, Busatto G, Nitrini R, Brucki SMD. Visual atrophy scales are not a useful tool to help the clinician in diagnosing clinical or preclinical AD. *Neuroimaging. The Journal of the Alzheimer's Dement.* 2020; 16(Suppl 5).
20. Ahmed MR, Zhang Y, Feng Z, Lo B, Inan OT, Liao H. Neuroimaging and machine learning for dementia diagnosis: recent advancements and future prospects. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2019; 12:19-33.
21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33(1):159-174.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o parecer número CAAE 39950120.9.0000.5071 e parecer de aprovação número 4.426.721.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Coronel Antônio da Silva, 509, Centro, Caratinga/MG, Brasil, CEP: 35300-032.