

## Diferenças Metabólicas no Hipocampo Contralateral entre Pacientes Concordantes e Discordantes na Esclerose Mesial Temporal (EMT): Avaliação com Espectroscopia de Protóns por Ressonância Magnética (1H-ERM)\*

Nascimento SC<sup>a</sup>, Park EJ<sup>a</sup>, Lyra KP<sup>a</sup>, Valério RM<sup>b</sup>, Jorge CL<sup>b</sup>, Passarelli V<sup>b</sup>, Castro-Lima H<sup>b</sup>, Leite CC<sup>a</sup>, Castro LHM<sup>b</sup>, Otaduy MCG<sup>a</sup>

Universidade de São Paulo (USP)

### RESUMO

**Objetivo:** Pacientes com esclerose mesial temporal (EMT) são clinicamente classificados como concordantes ou discordantes de acordo com a extensão da atividade epileptogênica. O objetivo desse estudo é verificar se as alterações metabólicas no hipocampo são diferentes nos dois grupos. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 33 pacientes diagnosticados com EMT, 23 concordantes ( $33 \pm 9$  anos) e 10 discordantes ( $33 \pm 10$  anos), e 28 controles ( $33 \pm 10$  anos). Foi obtida espectroscopia por ressonância magnética de ambos os hipocampus (ipsi e contralateral) com aparelho de 3T e com a sequência PRESS de voxel único com TE/TR=135/1500ms. Os principais metabólitos foram quantificados com o LCModel. Para a comparação entre os grupos foram realizados testes estatísticos com nível de significância de 0,05. **Resultados:** Para todos os pacientes foi observada redução de NAA<sub>ipsi</sub> e Cr<sub>ipsi</sub> quando comparado com o lado contralateral, porém esta diferença foi significativa apenas para o grupo de pacientes concordantes. Quando comparado com o grupo controles houve uma redução significativa de Cr<sub>ipsi</sub> e NAA<sub>ipsi</sub> para os dois grupos e da relação NAA/Cr<sub>ipsi</sub> para o grupo de pacientes concordantes enquanto que a relação NAA/Cr<sub>contra</sub> estava diminuída apenas no grupo de pacientes discordantes. **Conclusão:** Nossos achados sugerem uma maior diminuição do NAA/Cr<sub>ipsi</sub> no grupo de pacientes concordantes e da relação NAA/Cr<sub>contra</sub> no grupo de pacientes discordantes apontando para um padrão diferente de alteração metabólica para os dois grupos. Porém é preciso aumentar o tamanho da amostra para confirmar estes resultados.

**Unitermos:** ressonância magnética (RM), espectroscopia por ressonância magnética (ERM), esclerose mesial temporal (EMT), concordante, discordante.

### ABSTRACT

*Metabolic differences in the contralateral hippocampus of concordant and discordant mesial temporal sclerosis (MTS) patients: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)*

**Purpose:** Patients with mesial temporal sclerosis (MTS) are clinically classified as concordant or discordant according to the extent of epileptogenic activity. The aim of this study is to determine whether the metabolic changes in the hippocampus are different in the two groups. **Materials and Methods:** 33 patients diagnosed with MTS, 23 concordant ( $33 \pm 9$  years old) and 10 discordant ( $33 \pm 10$  years old) and 28 controls ( $33 \pm 10$  years old) were evaluated. We obtained magnetic resonance spectroscopy of both hippocampi (ipsilateral and contralateral) on a 3T scanner with single voxel PRESS sequence with TE/TR=135/1500ms. The main metabolites were quantified with LC Model. For comparison between groups statistical tests were performed with a significance level of 0.05. **Results:** In all patients a reduction of NAA<sub>ipsi</sub> and Cr<sub>ipsi</sub> was observed, when compared to the contralateral side, but this difference was only significant for the group of concordant patients. In comparison with controls a significant reduction of Cr<sub>ipsi</sub> and NAA<sub>ipsi</sub> was observed for both groups and for Naa/Cr<sub>ipsi</sub> in the group of concordant patients while NAA/Cr<sub>contra</sub> was reduced only in the group of discordant patients. **Conclusion:** Our findings suggest a stronger decline of NAA/Cr<sub>ipsi</sub> in the group of concordant patients and of NAA/Cr<sub>contra</sub> in discordant patients, suggesting a slightly different metabolic pattern for both groups. However, we need to increase the sample size to confirm these findings.

**Keywords:** magnetic resonance (MR), magnetic resonance spectroscopy (MRS), mesial temporal sclerosis (MTS), concordant, discordant.

\*Trabalho concorrente ao Prêmio Aristides Leão no XXXIV Congresso Brasileiro de Epilepsia – 06-09 de junho de 2012, Ribeirão Preto, SP.

<sup>a</sup> LIM-44 Laboratório de Investigação Médica em Ressonância Magnética da – FMUSP.

<sup>b</sup> Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Received Apr. 28, 2012; accepted Apr. 30, 2012.

## INTRODUÇÃO

A Epilepsia é considerada um distúrbio neurológico mais prevalente atualmente afetando aproximadamente cerca de 2% da população mundial. No Brasil a prevalência da epilepsia é elevada semelhante à de outros países em desenvolvimento, estima-se que 18,6 por 1000 habitantes.<sup>1</sup> A Esclerose Mesial Temporal (EMT) é considerada a forma clínica mais conhecida das epilepsias localizadas, sendo a esclerose hipocampal o substrato patológico mais comum em pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária.<sup>2,3</sup> Em centros especializados, no atendimento a pacientes portadores de epilepsia, cerca de 30% dos pacientes não obtém controle farmacológico das crises. Nesses casos a ressecção cirúrgica do hipocampo e do lobo temporal anterior é a opção terapêutica adicional ao tratamento farmacológico, tendo como objetivo eliminar ou diminuir a frequência das crises, com consequente melhora na qualidade de vida dos pacientes.<sup>4</sup> Há um consenso geral de que a maioria das epilepsias tem uma etiologia multifatorial envolvendo tanto a predisposição genética quanto influências ambientais. A maioria dos pacientes sofre de crises parciais complexas que tem sido mostrado originar nas estruturas do lobo temporal mesial particularmente na região do hipocampo e da amígdala.<sup>5</sup>

Características de imagem e histológicas da EMT em relação ao hipocampo e a estrutura temporal mesial estão documentadas e têm sido extensamente descritas na literatura, sendo que os achados anatomopatológicos usados como critérios de diagnósticos para Esclerose Mesial Temporal por RM incluem alterações morfológicas e a intensidade do sinal. Observa-se a diminuição do volume do hipocampo e a deformação de sua estrutura interna. Já as alterações de sinal se caracterizam pelo aumento do brilho nas sequências ponderadas em T2, bem evidenciado na sequência FLAIR e a diminuição de sinal nas sequências ponderadas em T1. Na maioria dos casos podemos observar a atrofia na região ipsilateral<sup>7,8</sup> sendo que a perda neuronal abrange todas as regiões do hipocampo, a presença de perda neuronal em mais de 30% do hipocampo associada à gliose constitui a EMT, que é o correlato estrutural da origem de crises epiléticas no lobo temporal e da atividade elétrica epileptiforme da região medial do lobo temporal. Juntas as EMT e as crises epiléticas provenientes da região medial do lobo temporal definem a Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM).<sup>9-10</sup>

A IH-ERM é uma ferramenta de diagnóstico não invasiva que nos fornece valiosas informações sobre o perfil bioquímico e metabólico do cérebro. Atualmente tem sido amplamente utilizada na avaliação pré-operatória de pacientes com epilepsia refratária, especialmente nos casos de EMT, pois pode detectar sutis mudanças na concentração dos metabólitos estudados que podem ser implicados na geração das crises.<sup>11-21</sup>

## OBJETIVO

O objetivo desse estudo é verificar se as alterações metabólicas no hipocampo são diferentes para os grupos de pacientes concordantes e discordantes.

## MÉTODO

Foram estudados por IH-ERM um total de 33 pacientes com EMT, candidatos à cirurgia de ressecção do hipocampo afetado. Dos pacientes 16 possuem a lesão no hipocampo direito e 17 no hipocampo esquerdo. O grupo de pacientes foi dividido em 2 grupos de acordo com a concordância ou não dos achados de RM com os achados do eletroencefalograma, resultando num grupo de 23 pacientes concordantes ( $33 \pm 9$ ) e 10 pacientes discordantes ( $33 \pm 10$ ), e 28 voluntários ( $33 \pm 10$ ). Os controles não apresentavam queixa neurológica. Os pacientes portadores de EMT encontravam-se sem crises há pelo menos 24 horas.

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade superior a 17 anos com epilepsia clinicamente refratária. A EMT unilateral foi observada pela RM convencional e clinicamente comprovada pelo encefalograma (EEG) devido às convulsões de origem temporal. Pacientes incapazes de cooperar nas etapas anteriores ao exame de IH-ERM e incapazes de realizarem a RM foram excluídos do estudo.

Todos os exames foram realizados no aparelho de ressonância magnética de 3,0T (Intera Achieva, Philips Healthcare, Países Baixos) com bobina de cabeça de 8 canais. As sequências de espectroscopia de voxel único foram realizadas utilizando a sequência PRESS com TR=1500ms, com o TE=135ms, 8 NEX e 128 excitações nos dois hipocampus, com duração aproximada de 4 minutos para cada hipocampo.

O VOI utilizado para a avaliação do hipocampo teve espessura de 1 cm, com a largura de 1,5 cm e 4,0 cm de comprimento, resultando num volume total de 6 cm<sup>3</sup>. A localização do VOI no hipocampo foi feita a partir de imagem localizadora no plano axial que passa no centro do hipocampo, previamente programada sobre as imagens sagitais.

Todos os pacientes foram diagnosticados com esclerose mesial temporal unilateral pelas imagens de RM convencional, a partir das quais os hipocampus foram classificados em ipsi e contralaterais a lesão.

Foi realizada análise estatística descritiva dos metabólitos e relações metabólicas para cada lado do hipocampo. Foram comparados os valores obtidos para ambos os hipocampus através do teste t, seguido da Análise de Variância (ANOVA) com post hoc de Bonferroni. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ( $p < 0,05$ ). O programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, SPSS, Inc., Chicago, IL) para Windows na versão 20 foi usado para fazer todas as análises.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o propósito de auxiliar a IH-ERM tem sido amplamente utilizada na avaliação do metabolismo cerebral em pacientes com epilepsia e particularmente em pacientes com EMT. Amplamente descrita na literatura e com resultados variáveis a maioria dos estudos nos relatam que os pacientes com EMT sofrem uma diminuição significativa na concentração de NAA e da razão NAA/Cr,<sup>11-16</sup> outros apresentaram apenas diminuição na concentração NAA sem alterações de Cr ou NAA/Cr,<sup>18,19</sup> porém alguns nos mostraram um aumento de Cr no hipocampo ipsilateral.<sup>11</sup> A concentração de NAA se encontra significativamente diminuída nos hipocampos ipsilaterais quando comparados com indivíduos controles em todos os estudos.

Em nosso estudo para todos os pacientes foi observada redução de NAA e Cr no hipocampo ipsilateral quando comparado com o contralateral, porém esta diferença foi significativa apenas para o grupo de pacientes concordantes. Essa redução do NAA pode ser interpretada como perda neuronal refletindo no dano do hipocampo ipsilateral e provavelmente pode refletir em danos generalizados no lobo temporal desses pacientes.

Quando comparado com o grupo controle houve uma redução significativa de Cr e NAA para os dois grupos apenas no hipocampo ipsilateral, nossos achados se diferem do estudo de Matthews et al.<sup>17</sup> que nos relatam um aumento global da Cr e Colina sem significância estatística presumindo uma astrocitose. Diferente dos resultados de Thompson et al.<sup>18</sup> o hipocampo contralateral dos pacientes de ambos os grupos do estudo não se apresentou semelhante ao grupo controle. No entanto a relação NAA/Cr<sub>ipsi</sub> apresentou redução significativa apenas para o grupo de concordantes enquanto que a relação NAA/Cr<sub>contra</sub> estava diminuída apenas no grupo de pacientes discordantes. Semelhante ao nosso relato, Connelly et al.<sup>20</sup> nos apresenta como resultado a redução significativa do NAA/Cr<sub>contra</sub> dos pacientes em relação ao grupo controle.

Em conclusão nossos achados sugerem uma maior diminuição do NAA<sub>ipsi</sub> no grupo de pacientes concordantes e da relação NAA/Cr<sub>contra</sub> no grupo de pacientes discordantes apontando para um padrão diferente de alteração metabólica para os dois grupos.

*Apoio financeiro: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), CInAPCe (Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro).*

## REFERÊNCIAS

- Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brasil. *Arq Neuropsiquiatric.* 2004;62:199-204.
- Babb TI, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel Jr J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies.* New York: Raven Press; 1987. p. 511-40.
- Bruton CJ. *The neuropathology of temporal lobe epilepsy.* Oxford: Oxford Univ. Press, 1988.
- Kandel ER, Schwatz JH, Jessel TM. *A Cognição e o Córtex – Fundamentos da neurociência e do Comportamento.* 4ª ed. New York: Mcgraw-Hill; 2000.
- Hauser, W.A. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: H. Lüders (Ed.). *Epilepsy surgery.* New York: Raven Press; 1991. p. 133-41.
- Chang KH, Kim HD, Parque SW, Song IC, Yu IK, Han MH, Lee SK, Chung CK, Parque YH. Usefulness of Single Voxel Proton MR Spectroscopy in the Evaluation of Hippocampal Sclerosis. *Coreano J Radiol.* 2000 Jan./Mar.;1(1):25-32.
- Diegues, M.E. Avaliação de Foco Epileptogênico do Lobo Temporal: Correlação entre Spect ictal, Ressonância Magnética e Ressonância Magnética com Espectroscopia de Prótons. *Radiol. Brasil.* 2007.
- Chiaravalloti DN, Glosser G. Memory For Faces Dissociates From Memory For Location Following Anterior Temporal Lobectomy. *Brain and Cognition.* 2004;54:35-42.
- Mason GF, Behar KL e cols. Aplicações da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. *Rev Bras Psiquiatria.* 2001.
- Diegues ME. Avaliação de Foco Epileptogênico do Lobo Temporal: Correlação entre Spect ictal, Ressonância Magnética e Ressonância Magnética com Espectroscopia de Prótons. *Radiol. Brasil.* 2007.
- Gadian DG, Connelly A, Duncan JS, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1994;152(S):116-21.
- Cendes F, Andermann F, Preul MC, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol.* 1994;35:211-6.
- Garcia PA, Laxer KD, Ng T. Application of spectroscopic imaging in epilepsy. *Magn. Reson Imaging.* 1995;13:1181-5.
- Cross JH, Connelly A, Jackson GD, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1996;39:107-13.
- Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol.* 1993;34:788-94.
- Epstein C.M., Boor D, Hoffman J.C., et al. Evaluation of 1H magnetic resonance spectroscopic imaging as a diagnostic tool for the lateralization of epileptogenic seizure foci. *Br J Radiol.* 1996; 69:15-24.
- Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology.* 1990;40:985-9.
- Thompson JE, Castillo M, Kwock L, Walters B, Beach R. Usefulness of proton MR spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy. *AJR.* 1998;170:771-6.
- Margerison JH, Corsellis JAN. Epilepsy and the temporal lobes. *Brain.* 1966;89:499-530.
- Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1994;44:1411-7.
- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuro metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology.* 1997a;49:1525-33.

### Endereço para correspondência:

Maria Concepción García Otaduy  
Departamento de Ressonância Magnética  
InRad-HCFMUSP  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 3º andar – Cerqueira César  
CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: <maria.otaduy@hc.fm.usp.br>