

Níveis Cardíacos de Troponina I em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal Refratária após Cortico-Amígdalo-Hipocampectomia

Diego Basile Colugnati¹, Arthur Cukiert³, Wilna Klecia Lima Matos^{2,5}, Marly de Albuquerque², Ricardo Mario Arida⁷, Esper Abrão Cavalheiro¹, Roberta Monterazzo Cysneiros^{1,4}, Aline Pansani¹, Antonio-Carlos Guimarães de Almeida⁶, Cristine Baldauf³, Meire Argenton-Baldochi³, Carla Baise-Zung³, Fulvio Alexandre Scorza¹

Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo

RESUMO

Objetivos: A morte súbita em epilepsia (SUDEP) é a principal causa de morte entre os pacientes com epilepsia. Alterações morfológicas e funcionais do coração estão relacionadas com a SUDEP. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a concentração de troponina I, um importante marcador de lesão do miocárdio, em pacientes com epilepsia do lobo temporal de difícil controle e que foram submetidos à ressecção cirúrgica e que não obtiveram sucesso com esta abordagem terapêutica. **Metodologia:** Onze pacientes participaram do estudo e todos continuaram a apresentar crises após o tratamento cirúrgico. Os valores de troponina I indicativos de lesão seriam aqueles maiores de 1 ng/ml e o valor mínimo detectável pelo *kit* utilizado em nosso estudo foi de 0,15 ng/ml. **Resultados:** Apenas três pacientes apresentaram níveis de troponina I detectáveis. Em relação aos níveis detectáveis de troponina I, não encontramos nenhuma relação com sexo, idade e lateralidade da lesão. **Conclusões:** Apesar de não termos encontrado resultados positivos em nosso estudo, o papel do coração na SUDEP não pode ser descartado, já que algumas lesões, embora não sendo capazes de alterar os níveis séricos de troponina I, podem ser suficientes na gênese de focos arritmogênicos.

Unitermos: epilepsia, morte súbita, troponina I, cirurgia.

ABSTRACT

Cardiac troponin I levels in patients with refractory temporal lobe epilepsy after cortico-amygdalo-hippocampectomy

Purpose: Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the main cause of death in patients with epilepsy. Morphologic and functional changes in the heart are related to SUDEP. The aim of our study was to verify the concentration of troponin I, an important marker of myocardium damage, in patients with temporal lobe epilepsy who were submitted to surgical resection and were not seizure-free after the procedure.

Methods: Eleven non-consecutive patients participated in the study and all of them presented poor seizure control after surgical procedure. Troponin I levels higher than 1 ng/ml indicate myocardium damage. The detection level of the *kit* used in our study was 0,15 ng/ml. **Results:** Only three patients showed detectable troponin I levels. The troponin I levels found in our study is not related with sex, age or side of the lesion.

Conclusions: In spite of we did not find positive results in our study, an active role of the heart in SUDEP cannot be discarded, since some injuries, even so not being capable to modify troponin I levels, can be enough to generate arrhythmogenic foci.

Key words: epilepsy, sudden death, troponin I, surgery.

¹ Disciplina de Neurologia Experimental Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, Brasil.

² Núcleo de Pesquisas Tecnológicas/Universidade de Mogi das Cruzes (NPT/UMC), São Paulo, Brasil.

³ Departamento de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Brigadeiro, São Paulo, Brasil.

⁴ Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil.

⁵ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

⁶ Departamento de Engenharia Biomédica, Universidade Federal de São João del-Rei.

⁷ Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, Brasil.

Received Dec 20, 2006; accepted Jan 26, 2007.

INTRODUÇÃO

O fenômeno de morte súbita tem sido relacionado à epilepsia desde 1910.⁽¹⁾ O congresso internacional sobre epilepsia e morte súbita, ocorrido em Londres em 1996, propôs uma definição para morte súbita: o óbito deve ocorrer de maneira não traumática, sem afogamento, pode ter ou não relatos de crise, excetuando-se *status epilepticus* e os exames realizados após a morte não podem revelar causas anatômicas ou toxicológicas.⁽²⁾ Vários estudos relatam que a incidência de morte súbita em pacientes com epilepsia é maior do que em não portadores dessa síndrome.^(3,4,5) Enquanto alguns estudos mostram uma prevalência de morte súbita em portadores de epilepsia de 1 para 1000^(6,7) outros indicam que tal fenômeno é mais freqüente, apresentando uma proporção de 1 para cada 100⁽⁸⁾ indivíduos.

Do ponto de vista morfológico, alterações cardiovasculares e cerebrais verificadas em órgãos necropsiados de pacientes que morreram subitamente após crises epiléticas têm sido freqüentemente descritas. Falconer e Rajs⁽¹⁵⁾ efetuaram necropsias em 9 pacientes que morreram sem causa aparente, com detalhamento macro e microscópico dos corações e cérebros dos mesmos. Foi observado edema cerebral, dilatação e hipertrofia cardíaca, fibrose miocárdica associada com atrofia ou degeneração miofibrilar e lesões vasculares características de condição pós-hipóxia.⁽¹⁶⁾ Além disso, estudos com marcadores séricos cardíacos também são valiosos para diagnósticos de possíveis lesões do tecido miocárdico. Nesse sentido, existem marcadores séricos cardíacos que são essenciais no diagnóstico de necrose neste tecido: a troponina, a creatina kinase (CK), a mioglobina, a proteína C reativa (PCR) e o hormônio peptídeo natriurético B (BNP).⁽¹⁷⁾ Atualmente, a troponina cardíaca é considerada o marcador de necrose miocárdica mais preciso do ponto de vista clínico.⁽¹⁸⁾ A troponina é uma proteína encontrada nos músculos esquelético e cardíaco, fazendo parte do complexo de ligação actina/miosina, os quais são miofilamentos que se encontram no interior do tecido muscular, regulando sua contração.^(17,19) Dentro deste complexo responsável pela contração muscular, a troponina constitui-se de três componentes protéicos (C, T e I),⁽¹⁷⁾ sendo que a troponina I apresenta maior especificidade cardíaca.⁽²⁰⁾ A troponina I é liberada aproximadamente 3 horas após a injúria miocárdica e seus níveis elevados podem persistir por várias semanas, sendo o pico de sua concentração proporcional à extensão da injúria.⁽²¹⁾ Alguns estudos indicam que a mensuração da troponina no soro pode ser um valioso método auxiliar na investigação de morte súbita.⁽²²⁾ Com relação às epilepsias, mais precisamente a epilepsia do lobo temporal, Woodruff e colaboradores⁽²³⁾ não encontraram alterações nos níveis plasmáticos de troponina I em pacientes com epilepsia, sugerindo dessa maneira, a au-

sência de lesão miocárdica nesses indivíduos. No entanto, como esses pacientes apresentaram uma elevação da FC, os autores sugerem que a possível causa primária de morte súbita pode estar relacionada com a presença de um evento arritmogênico.

Como a incidência de morte súbita nas epilepsias pode variar de 1 para 1000 pessoas/ano⁽²⁴⁾ a 10 para 1000 pessoas/ano⁽²⁵⁾ em pacientes com epilepsia refratárias ao tratamento farmacológico, podemos supor que o controle das crises diminuirá a mortalidade nesses pacientes. A ressecção cirúrgica cerebral (p.e. cortico-amígdalo-hipocampectomia) é muitas vezes indicada para os pacientes com epilepsia do lobo temporal resistentes ao tratamento medicamentoso. É bastante razoável hipotetizarmos que a não obtenção de sucesso no controle das crises após o procedimento cirúrgico faria com que os pacientes com epilepsia do lobo temporal continuassem a apresentar risco de morte súbita. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de troponina do tipo I em pacientes com epilepsia do lobo temporal de difícil controle, que foram submetidos à ressecção cirúrgica, comparando aqueles que obtiveram ou não sucesso com este tipo de tratamento.

MÉTODOS

1 Sujeitos

Todos os pacientes que participaram deste estudo eram pacientes do Serviço de Neurologia/Neurocirurgia do Hospital Brigadeiro de São Paulo e foram informados a respeito de todos os procedimentos do estudo e concordaram com os mesmos (Processo Aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade de Mogi das Cruzes, sob o processo CEP de nº 157/2005, CAAE: 0116.0.237.000-05). Foram estudados 11 pacientes não consecutivos, de ambos os sexos, com média de idade de 32 anos (11 a 50 anos) com epilepsia refratária submetidos a ressecção temporal unilateral (cortico-amígdalo-hipocampectomia). Todos os pacientes apresentaram crises após a cirurgia até a data das coletas realizadas. Pacientes com história de doença cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, outros tipos de síndromes epiléticas, doenças progressivas e pacientes menores de dez anos de idade, foram excluídos do estudo.

Foram avaliados os seguintes dados clínicos: sexo, idade, data da cirurgia, lateralidade cerebral, data da coleta dos dados, freqüência de crises, medicações utilizadas antes e após a cirurgia, data da última crise epilética, tipos de crises, classificação das crises e concentração da Troponina I sérica.

2 Dosagem da troponina tipo I

2.1 Amostra

Para a realização do presente estudo foram coletadas amostras de sangue dos pacientes citados anteriormente

(n = 11). O volume de sangue coletado foi de 4,7 a 7,5 ml, acondicionado em tubo sem anticoagulante, contendo gel separador e ativador de coágulo (SARSTEDT-MONOVETTE). Após obtenção da amostra, esta foi imediatamente encaminhada, sob refrigeração, ao Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo). O intervalo entre a coleta e o processamento inicial da amostra não foi superior a 120 minutos. Ao chegar ao Laboratório Clínico o coágulo já se apresentava retraído, sendo centrifugado a 4.000 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos para obtenção do soro.

2.2 Método de dosagem da troponina

A análise foi realizada por método de Imunoensaio por Quimiluminescência, utilizando o conjunto diagnóstico *Immulate Turbo Troponin I* no equipamento analisador semi-automático *Immulate Analyzer* (DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION – DPC).

2.3 Interpretação clínica

A interpretação clínica dos valores da troponina tipo I foi baseada nos valores de referência do método de imunoensaio por quimiluminescência, que utiliza o conjunto diagnóstico *IMMULITE TURBO TROPONIN I*, método este utilizado pelo laboratório clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo). O valor de troponina I considerado como sendo negativo por este método é inferior a 1,0 ng/ml. Resultados acima deste valor indicam possível comprometimento da musculatura miocárdica. A sensibilidade do método foi de 0,15 ng/ml.

RESULTADOS

Um resumo dos dados clínicos pode ser visto na Tab. 1.

Três pacientes apresentaram valores de concentração de troponina I acima de 0,15 ng/ml. Todos pacientes com

troponina detectável eram homens e tinham entre 10 e 25 anos, sendo que dois apresentaram maior frequência de crises mensais. Nenhum indivíduo apresentou níveis séricos de troponina I acima do normal.

DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou os níveis plasmáticos de troponina do tipo I em pacientes com epilepsia do lobo temporal de difícil controle, que foram submetidos à ressecção cirúrgica (cortico-amígdalo-hipocampectomia) e que não obtiveram sucesso com este tipo de tratamento. Apenas 3 pacientes apresentaram níveis de troponina acima de 0,15 ng/ml.

No entanto, um fato interessante observado, foi a detecção de troponina I em pacientes com elevadas frequências de crises epiléticas, uma vez que, em dois dos três pacientes com crises não controladas, a concentração de troponina I apresentou-se elevada e a frequência mensal de crises epiléticas nesses indivíduos também se apresentou elevada.

Apesar dos níveis de troponina I encontrados nestes indivíduos não extrapolarem a faixa de normalidade, o fato de estarem aumentados já podem sinalizar alguma anormalidade. Estudos anteriores mostraram que pacientes com epilepsia do lobo temporal submetidos à cirurgia e que não obtiveram sucesso nesta abordagem terapêutica apresentaram índices de morte súbita muito próximos aos encontrados em indivíduos com alta frequência de crises epiléticas.^(25,26) Walczak e colaboradores⁽²⁷⁾ reforçaram essa hipótese, mostrando uma forte relação entre a frequência de crises e a ocorrência de morte súbita. Além disso, esses autores sugerem que a ocorrência de morte súbita é mais evidenciada em indivíduos com crises generalizadas do tipo tônico-clônica.

Tabela 1. Dados clínicos dos pacientes sem controle de crises após córtico-amígdalo-hipocampectomia.

Paciente	Sexo	Idade	Localização	F de crises antes da cirurgia	Cirurgia	Crises no último ano	[] troponina I (ng/ml)
1	F	31	E	4/mês	out/00	5	< 0,15
3	F	27	E	120/mês	jul/02	6	< 0,15
4	M	49	E	60/mês	dez/99	5	< 0,15
5	F	38	E	1/mês	mar/04	12	< 0,15
6	M	21	E	6/mês	mar/03	120	0,16
7	F	50	E	XXX	jul/99	6	< 0,15
8	M	20	E	2/mês	set/02	3	0,17
9	M	11	D	3/mês	jul/03	96	0,25
10	F	49	D	XXX	ago/98	6	< 0,15
11	F	25	E	XXX	nov/02	4	< 0,15
12	F	38	E	1/mês	maio/01	12	< 0,15

A relação existente entre os níveis séricos de troponina I em homens e mulheres também foi avaliada em nosso trabalho. Até o momento, os dados apresentados na literatura mostram-se controversos. Lear-Kaul e colaboradores⁽²⁸⁾ sugerem que a incidência de morte súbita pode ser até três vezes maior entre pacientes com epilepsia do sexo masculino. Por outro lado, Walczak e colaboradores⁽²⁷⁾ encontraram relação significativa entre o fenômeno de morte súbita nas epilepsias e o sexo feminino, principalmente quando associado à alta frequência de crises. Em nosso estudo, somente encontramos níveis detectáveis de troponina I nos pacientes do sexo masculino. No entanto, cabe ressaltar que o número de pacientes avaliados foi pequeno e os valores encontrados estavam dentro da faixa de normalidade.

Estudos anteriores sugeriram que indivíduos com epilepsia morrem mais que indivíduos da população geral independentemente da faixa etária.⁽²⁸⁾ Em nosso estudo, detectamos níveis séricos de troponina I em pacientes jovens sem controle das crises após o procedimento cirúrgico (média = 17,3 anos). Nossos resultados corroboram trabalhos anteriores,^(6,11,29) que relataram o fenômeno de morte súbita em indivíduos jovens.

A origem anatômica da atividade epiléptica no SNC também é um aspecto importante a ser discutido. Atividade epiléptica com origem na amígdala, giro cíngulo e córtex insular tem sido relacionada com indução de arritmias tais como: taquicardia supraventricular, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, bloqueio átrio-ventricular e assistolia.⁽³⁰⁾ Ansakorpi e colaboradores⁽³¹⁾ mostraram que pacientes com epilepsia do lobo temporal, com ou sem a presença de esclerose mesial temporal, apresentam alterações da variabilidade da frequência cardíaca e das respostas reflexas cardiovasculares, sugerindo que as estruturas do lobo temporal desempenham um papel importante na regulação de parâmetros cardíacos. Todos os pacientes avaliados em nosso trabalho foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico (cortico-amígdalo-hipocampectomia), e a lateralidade da lesão hipocampal é um aspecto potencialmente importante aspecto a ser abordado. Opherk e colaboradores,⁽³²⁾ em uma análise de 42 indivíduos com epilepsia de difícil controle, verificaram uma maior influência do hemisfério esquerdo em relação a alterações benignas do traçado eletrocardiográfico; porém, não foi possível estabelecer uma correlação entre as alterações graves do traçado eletrocardiográfico e o hemisfério cerebral. Em nosso estudo, os resultados encontrados não apontam relação entre o lado da lesão cerebral nos pacientes com epilepsia e o nível de troponina I. Como citado anteriormente, a troponina I é um excelente marcador de lesão cardíaca, e uma possível relação entre esta proteína e a lateralidade do foco epiléptico poderia

indicar o possível papel do hemisfério cerebral acometido no processo de morte súbita.

O número de pacientes que apresentaram características concordantes com os critérios de inclusão para este estudo foi reduzido (apenas onze), sendo assim, apesar de nossos resultados não mostrarem alterações significativas nas concentrações plasmáticas de troponina I, não podemos, a priori, subestimar a importância da influência das crises epilépticas sobre o tecido cardíaco. Vários estudos na literatura associam alterações da função cardíaca com o fenômeno da morte súbita em pacientes com epilepsia. Além disso, lesões do miocárdio, especialmente as funcionais e que não seriam suficientes para alterar de maneira significativa os níveis plasmáticos de troponina I, poderiam ser suficientes para induzir arritmias. Um melhor conhecimento dos mecanismos por meio dos quais as descargas epilépticas poderiam modular o trabalho miocárdico bem como futuros estudos moleculares poderão elucidar melhor o fenômeno de morte súbita nas epilepsias.

REFERÊNCIAS

1. Munson JF. Death in epilepsy. *Med Rec.* 1910; 77:58-62.
2. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia.* 1997; 38(suppl):s6-s8.
3. Rodin EA. The prognosis of patients with epilepsy. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1968.
4. Zielinski JJ. Epilepsy and mortality rate and cause of death. *Epilepsia.* 1974; 15:191-201.
5. Woodbury LA. Shortening of the life span and mortality of patients with of epilepsy. Plan for nationwide action on epilepsy. Vol. IV. Publication nº (NIH) 1978; 78:276.
6. Terrence Jr DF, Wisotsky HM, Perper JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology (NY).* 1975; 25:594-8.
7. Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, Rajput A. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia.* 1995; 36:29-36.
8. Hirsch CS, Martin DL. Unexpected death in young epileptics. *Neurology.* 1971; 21:682-90.
9. Lathers CM, Schraeder PL. Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylentetrazol-induced epileptogenic activity. *Epilepsia.* 1982; 23:633-47.
10. Natelson BH, Chang Q. Sudden death: a neurocardiologic phenomenon. *Neurol Clin.* 1993; 11:293-308.
11. Leestma JE, Kalelkar MB, Teas SS, Jay GW, Hughes, J. R. Sudden unexpected death associated with seizures: Analysis of 66 cases. *Epilepsia.* 1984; 25(1):84-8.
12. Benowitz NL, Simon RP. Status Epilepticus: Divergence of sympathetic activity and cardiovascular response. *Ann Neurol.* 1986; 19:197-9.
13. Kiok MC, Terrence CF, Fromm GM, Lavine S. Sinus arrest in epilepsy. *Neurology.* 1986; 36:115-6.
14. Devinsky OD, Pacia S, Tatamhotta G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: A case report and literature review. *Neurology.* 1997; 48:1712-4.
15. Falconer BE, Rajs J. Post-Mortem findings of cardiac lesions in epileptics: A preliminary report. *Forensic Science.* 1976; 8:63-71.
16. Dasheiff RM, Dickinson RN. Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure. *Arch Neurol* 1986; 43:194-6.

17. Casey PE. Markers of injury and dysfunction. AACN Clinical Issues. 2004; 15:547-57.
18. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, et al. Comparable detection of acute myocardial infarction by MB creatine kinase and cardiac troponin I. Clin Chem 1994; 7: 1291-95.
19. Wilkinson JM, Grand RJA. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. Nature. 1978; 271:35.
20. Martins JT, Baskin LB, et al. Comparison of cardiac troponin I and lactic dehydrogenase isoenzymes for the late diagnosis of myocardial injury. Am J Clin Pathol. 1996; 106:705-8.
21. Christian LE, Hetland O. Serum concentrations of cardiac troponin I in sudden death. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 2004; 25:213-5.
22. Cina SJ, Brown DK, Smialek JE, et al. A rapid postmortem cardiac troponin I assay: laboratory evidence of sudden cardiac death. Am J Forensic Med Pathol. 2001; 22:173-6.
23. Woodruff MD, et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures, Neurology 2003; 60:1690-2.
24. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. Epilepsia. 1984; 25:699-704.
25. Nashef L, Fish DR, Garner S, et al. Sudden death in epilepsy: a study of a incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. Epilepsia. 1995; 36:1187-94.
26. Sperling MR, Harris A, Nei M, et al. Mortality after epilepsy surgery. Epilepsia. 2005; 46:49-53.
27. Walkzack TS, Leppik ED, D'Amelio, M, et al. Incidence and risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. Neurology. 2001; 56:519-25.
28. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, et al. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. Epilepsia. 2005; 46:18-27.
29. Antoniuk SA, Oliva LA, Bruck I, et al. Sudden unexpected, unexplained death in epilepsy autopsied patients. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59:40-5.
30. Devinsky OD, Perrini K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system functions in patients with epilepsy. Epilepsia. 1994; 35:199-204.
31. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Tanskanen P, et al. Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis. Epilepsia. 2004; 45(8):933-9.
32. Opherk C, Coromilas J, Lawrence J, et al. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analyses of influencing factors. Epilepsy Research. 2002; 25:117-7.

Endereço para correspondência:
Fulvio Alexandre Scorza
Disciplina de Neurologia Experimental UNIFESP/EPM
Rua Botucatu, 862 – Ed. Leal Prado
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil
Fone: (0xx11) 5576-4508 – Fax: (0xx11) 5573-9304
E-mail: scorza.nexp@epm.br