

Análise Comparativa do Volume Hipocampal e Talâmico em Pacientes com Epilepsia de Lobo Temporal Mesial com e sem Resposta Adequada ao Tratamento Farmacológico

Tauana B. Leoni^a, Ana C. Coan^a, Fernando Cendes^a

Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

RESUMO

Objetivo: Verificar variação no volume hipocampal e talâmico entre pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) refratários ou responsivos ao tratamento medicamentoso. **Métodos:** Foram analisados 26 pacientes com ELTM com boa resposta ao tratamento medicamentoso (grupo “benigno”), 25 refratários e 23 controles por meio do delineamento manual dos limites anatômicos do hipocampo e tálamo, em cortes sequenciais das imagens de RM. O Software DISPLAY foi utilizado. Análise estatística foi realizada com o programa Systat 9. **Resultados:** Houve diferença estatística entre os controles e os grupos benigno e refratário para os volumes do tálamo ipsilateral ao foco epileptogênico ($p=0,00004$). Não houve diferença estatística entre os três grupos para os volumes de tálamo contralateral ao foco epileptogênico. Houve correlação significativa entre hipocampo ipsilateral e tálamo ipsilateral ao foco epileptogênico ($r=0,35$ e $p=0,004$). Quanto maior a idade, menor o volume talâmico ipsilateral ($p=0,002$ e $r=-0,37$). **Conclusão:** Os dados demonstraram que atrofia hipocampal está presente também em pacientes com ELTM e bom controle medicamentoso, sem diferença significativa com a atrofia de pacientes refratários. A atrofia do tálamo foi correlacionada com a idade dos pacientes, o que também pode indicar que outros fatores além da frequência de crises influenciam o grau de lesão nesta estrutura.

Unitermos: epilepsia de lobo temporal; ressonância magnética; volumetria.

ABSTRACT

Comparative analysis of thalamic and hippocampal volume in patients with mesial temporal lobe epilepsy responsive or not to drug therapy

Objective: To investigate the variation of thalamic and hippocampal volume in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) refractory or responsive to drug therapy. **Methods:** We analyzed 26 patients with MTLE responsive to drug therapy, 25 refractory and 23 controls through the manual delineation of anatomic limits of the hippocampus and thalamus, in sequential sections of MR images. The DISPLAY software was used. Statistical analysis was performed using the program Systat 9. **Results:** There were statistically significant differences between controls and patients groups for thalamic volumes ipsilateral to epileptogenic focus ($p=0.00004$). There was no statistical difference between the 3 groups for the volumes of the thalamus contralateral to the epileptogenic focus. There was significant correlation between ipsilateral hippocampus and thalamus ipsilateral to epileptogenic focus ($r=0.35$, $p=0.004$). The older the age, the lower the ipsilateral thalamic volume ($p=0.002$ and $r=-0.37$). **Conclusion:** The data showed that hippocampal atrophy is also present in patients with TLE and good seizure control. The atrophy of thalamus was correlated with the age of patients, which may also indicate that other factors besides the seizure frequency influences the degree of damage of this structure.

Keywords: temporal lobe epilepsy; magnetic resonance imaging; volumetry.

^a Laboratório de Neuroimagem, Departamento de Neurologia, UNICAMP, Campinas, SP.
Received June 05, 2012; accepted June 20, 2012.

INTRODUÇÃO

A epilepsia de lobo temporal mesial (ELMT) apresenta como substrato patológico mais comum a esclerose hipocampal (EH), a qual é constituída por perda neuronal de células piramidais do corno de Ammon e da camada granulada do giro denteado associada à gliose.² A ressonância magnética (RM) permite o diagnóstico de EH baseada em padrões de anormalidades, que incluem atrofia hipocampal (AH) e hipersinal em sequências T2 e podem ser quantificadas através da RM.³ Nas imagens de RM, a AH pode ser unilateral ou bilateral, e mais comumente é assimétrica.⁹

Foi demonstrado, por meio de volumetria manual, que a ELTM pode resultar em atrofia fora do lobo temporal, como, por exemplo, em estruturas como tálamo e núcleo caudado.^{7,12} Através da técnica de Morfometria Baseada em Voxel (Voxel Based Morphometry: VBM), verificou-se diminuição da concentração de massa cinzenta das estruturas conectadas com hipocampo: porção medial do lobo temporal, tálamo, núcleo caudado, cerebelo, giro do cíngulo, lobo parietal e ínsula.¹⁰ A atrofia, em geral, é mais pronunciada nas estruturas que possuem conexões anatômicas e funcionais mais relevantes com o hipocampo.^{1,4,7,11}

Como parte da rede do sistema límbico, o tálamo tem conexões bem desenvolvidas com estruturas do lobo temporal medial.⁸ Em modelos animais de epilepsia, tem sido mostrado que o tálamo tem um papel importante na regulação da excitabilidade cortical e na propagação das crises.¹³ Bonilha determinou através do VBM, que a atrofia talâmica é mais intensa nos núcleos que possuem mais conexões com o hipocampo, ou seja, os núcleos do grupo anterior e dorsolateral do tálamo.⁵ Apesar da redução volumétrica dessas estruturas ser bem reconhecida, os mecanismos que levam a essa alteração ainda não são bem compreendidos. Uma possibilidade é a associação de dano neuronal decorrente das crises epiléticas refratárias.¹¹

Este estudo pretende, através do uso de método de imagem por RM, avaliar e quantificar a diferença entre os volumes de hipocampus e tálamos entre pacientes com ELTM benignos e refratários ao tratamento com drogas antiepilépticas (DAEs).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 51 pacientes com diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de ELTM seguidos no Serviço de Epilepsia da Universidade de Campinas. O diagnóstico de ELTM foi feito por critérios clínicos e eletroencefalográficos definidos pela ILAE.⁶ Consideramos controle adequado de crises (grupo benigno –

ELTMb) a ocorrência de no máximo três crises parciais ao ano, ou até uma crise generalizada ao ano relacionada à interrupção ou mudança de dose da droga antiepiléptica (DAE). Os indivíduos que não preencheram estes critérios foram classificados como refratários (ELTMr). O foco epileptogênico foi determinado através dos dados clínicos e registros eletroencefalográficos ictais e interictais.

A análise do volume hipocampal e talâmico foi realizada por delineamento manual dos limites anatômicos das estruturas, em cortes sequenciais das imagens de RM, utilizando o software DISPLAY (*Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute, Canadá*). Este programa permite a visualização simultânea das imagens de RM nos planos coronal, sagital e axial. O volume das estruturas delimitadas é calculado automaticamente pelo software. A fim de determinação da variação normal de cada estrutura, um grupo controle composto por 23 indivíduos sadios também foi submetido à volumetria das imagens de RM.

A estatística foi realizada através do programa Systat 9. Todas as variáveis apresentaram distribuição paramétrica. Teste-*t* e Anova foram utilizados para verificar as diferenças entre os volumes em cada grupo e teste de Pearson para avaliar a correlação entre volume e variáveis clínicas.

RESULTADOS

Vinte e seis pacientes foram classificados como ELTMb e 25 como ELTMr. Houve diferença estatística entre os controles e os grupos ELTMb e ELTMr para os volumes do tálamo ipsilateral ao foco epileptogênico (ANOVA, $p=0,00004$; Figura 1-A), porém, o teste *Post-hoc* não mostrou diferença entre os grupos ELTMb e ELTMr ($p>0,05$; Figura 1-A). Não houve diferença estatística entre os 3 grupos para os volumes de tálamo contralateral ao foco epileptogênico (ANOVA, $p=0,498$; Figura 1-B).

A média dos volumes hipocampus ipsi e contralaterais dos pacientes com ELTMr foi menor do que dos pacientes com ELTMb, porém esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa (Teste-*t* de duas mostras; hipocampus ipsilaterais: $p=0,29$; hipocampus contralaterais: $p=0,25$).

Considerando-se todos os pacientes, houve correlação significativa entre a idade e o volume talâmico ipsilateral ao foco epileptogênico (Correlação de Pearson; $p=0,002$ e $r=-0,37$). Houve correlação significativa entre os volumes do hipocampo ipsilateral e tálamo ipsilateral ao foco epileptogênico (Correlação de Pearson, $r=0,35$ e $p=0,004$; Figura 2-A). Não houve correlação entre hipocampo e tálamo contralaterais ao foco epileptogênico ($p>0,05$; gráfico 5; Figura 2-B).

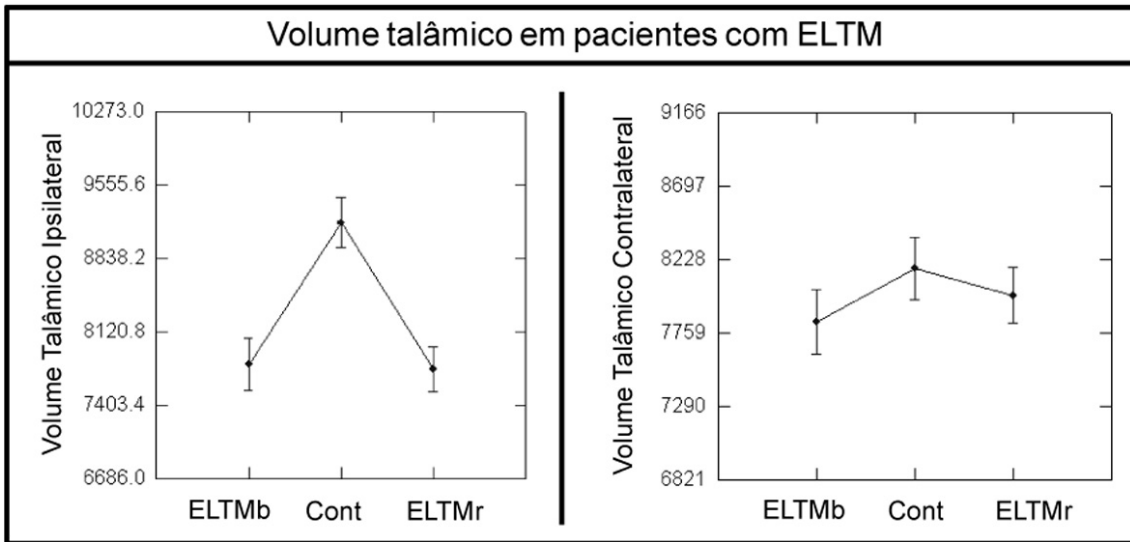


Figura 1. A: Gráfico mostrando diferença significativa entre os controles e os grupos ELTMb e ELTMr para os volumes do tálamo ipsilateral ao foco epileptogênico (ANOVA, $p=0,00004$). Não houve diferença, porém, entre os grupos ELTMb e ELTMr (*Post-hoc*, $p>0,05$). **B:** Não houve diferença estatística entre os 3 grupos para os volumes de tálamo contralateral ao foco epileptogênico (ANOVA, $p=0,498$). ELTMb: epilepsia de lobo temporal benigna; ELTMr: epilepsia de lobo temporal refratária; Cont: controles.

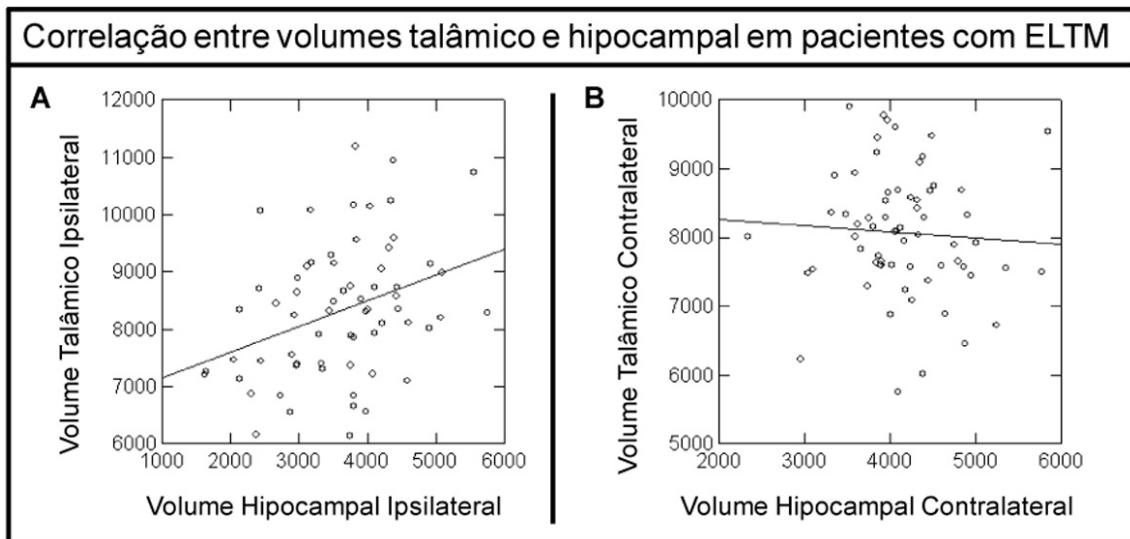


Figura 2. A: Houve correlação significativa entre os volumes do hipocampo e tálamo ipsilaterais ao foco epileptogênico (Correlação de Pearson, $r=0,35$ e $p=0,004$). **B:** Não houve correlação entre hipocampo e tálamo contralaterais ao foco epileptogênico ($p>0,05$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este estudo pretendia, através do uso de método de imagem por RM, verificar e quantificar a diferença entre os volumes de hipocampus e tálamos entre pacientes com ELTM “benignos” e refratários ao tratamento com DAEs.

A análise dos dados obtidos pela segmentação do hipocampo demonstrou que atrofia hipocampal está presente em pacientes com ELTM e bom controle

medicamentoso (ELT “benigna”) e, portanto, a presença de atrofia de hipocampo não necessariamente indica refratariedade ao tratamento com DAEs. Apesar de ser uma amostra pequena de pacientes, estes resultados sugerem que devem existir outros fatores relacionados à refratariedade na ELTM além do grau de atrofia hipocampal.

O volume do tálamo ipsilateral ao foco epileptogênico em pacientes com ELT benigna e ELT refratária foi semelhante, entretanto, significativamente menor que

nos controles. Diferentemente, a estrutura talâmica contralateral ao foco epileptogênico não demonstrou redução significativa de volume em nenhum dos grupos. Isto sugere que a conexão, através do sistema límbico, com estruturas responsáveis pelo foco epileptogênico levam a danos em todo o circuito que tem contato com essas correntes de sinapses desordenadas. Este achado está de acordo com a hipótese de que atrofia é pronunciada nas estruturas que possuem conexões anatômicas e funcionais mais relevantes com o hipocampo/foco epileptogênico.

REFERÊNCIAS

1. Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel Jr J (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 511-40.
2. Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, Ethier R, Melanson D, Robitaille Y, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1991; 29:175-82.
3. Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grünewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology*. 1993;43:1793-9.
4. Dreifuss S, Vingerhoets FJ, Lazeyras F, Andino SG, Spinelli L, Delavelle J et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;57:1636-41.
5. Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A., MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2003;60:1296-300.
6. Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wieshmann UC, Howard MA., Roberts N, Voxel based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *NeuroImage*. 2002;16:23-31.
7. Andermann F. Why study mesial temporal atrophy in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1606-7.
8. Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Li LM, Rorden C. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1627-30.
9. Durvenoy HM, Guyot J. *The Human Brain*. New York: Springer-Verlag Wien; 1991.
10. Robert M, Gale K, Gale C. Mediodorsal Thalamus Plays a Critical Role in the Development of Limbic Motor Seizures. *The Journal of Neuroscience*. 1998;21:9002-9.
11. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal epilepsy. *NeuroImage*. 2005;25:1016-21.
12. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002;135:237-51.
13. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30(4): 389-99.

Endereço para correspondência:

Ana Carolina Coan
Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas
Universidade de Campinas – UNICAMP
Cidade Universitária
CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil
Tel: (+55-19) 3521-8242
E-mail: <accoan@gmail.com>