

AValiação DA INTEGRIDADE TECIDUAL DO TÁLAMO E SUAS CONEXÕES COM O LOBO TEMPORAL MESIAL EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

Pedro Gomes dos Reis Neto¹ ; Paula Rejane Beserra Diniz²

¹Estudante do Curso de Medicina- CCS – UFPE; E-mail: pedroreisneto@msn.com,

²Docente/ pesquisador do Depto de Medicina Clínica – CCS – UFPE; E-mail: paula.rejane@gmail.com

Sumário: A epilepsia do lobo temporal medial (ELTM) é o tipo de epilepsia mais comum e refratária. Apesar do nome, esta doença não está limitada ao lobo temporal e o tálamo é uma das regiões afetadas, podendo ter implicações em várias funções cognitivas entre elas a linguagem. O objetivo geral deste trabalho é analisar a integridade tecidual do tálamo e suas conexões com o lobo temporal em pacientes com ELT ressonância Magnética quantitativa. Como resultados, encontramos menor volume no grupo ELTM Ipsilateral em relação ao Contralateral, porém em relação aos controles, apenas houve diferença significativa no gênero masculino. Além disso, foi observado também uma correlação fraca, negativa e significativa apenas com um nível de significância de 93% entre o volume do tálamo ipsilateral e o tempo de doença. A epilepsia do lobo temporal altera a estrutura do tálamo, pois a redução do volume parece ser progressiva e pode ser causada por efeito crônico excitotóxico das repetidas descargas epiléticas ao longo da vida do paciente.

Palavras-chave: epilepsia; epilepsia mesial; neuroimagem; tálamo

INTRODUÇÃO

A prevalência da epilepsia no Brasil é elevada, semelhante a outros países em desenvolvimento, sendo de 18,6 por 1000 habitantes durante a vida e de 8,2 por 1000 habitantes para epilepsia ativa, considerando-se pelo menos uma crise nos últimos dois anos[1]. Na maioria dos casos de ELT, a RM evidencia atrofia e aumento de sinal em um dos hipocampos, caracterizando a esclerose hipocampal (EH), cujo substrato neuropatológico encontrado é a perda neuronal e gliose [2]. Na verdade, todo o hemisfério ipsilateral ao lado da EH pode evidenciar atrofia, que pode até mesmo ser global. Entretanto, embora existam claras evidências da presença de dano tecidual progressivo em ELT, tanto lobar como difusa, sua causa não está claramente definida.[4]. O tálamo modula a atividade epileptogênica e influencia a propagação das crises, independentemente da localização do foco epilético [5]. A estimulação talâmica, como meio terapêutico, podem reduzir significativamente a frequência de crises em pacientes que não responderam positivamente aos tratamentos convencionais (drogas antiepiléticas e tratamento cirúrgico) [6]. No entanto, os mecanismos subjacentes a essa redução da gravidade das crises após a estimulação do tálamo são em grande parte desconhecidos. O objetivo geral deste trabalho é analisar a integridade tecidual do tálamo e suas conexões com o lobo temporal em pacientes com ELT ressonância Magnética quantitativa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados dos exames radiológicos previamente adquiridos foram colhidos do arquivo do Centro de Imagens do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, realizados em voluntários e pacientes que já participaram de outros projetos previamente aprovados pelo Comitê de Ética, de acordo com o Processo HCRP nº 535/2008. As imagens foram adquiridas, entre 2008 e 2011, em um aparelho de 3,0 teslas, modelo Achieva Extra Series (Philips, Best,

Holanda) instalado no HCRP, durante o projeto de doutorado da prof. Dr. Paula Rejane Beserra Diniz. A casuística foi composta por 50 pacientes (31 com lesão direita), com média de idade de 42,36 ($\pm 9,32$), e 29 controles normais composto por 12 (41,38%) indivíduos do sexo feminino e 17 (58,62%) do sexo masculino, tiveram média de idade de 46,66 anos ($\pm 10,60$). Não existem diferenças significativas de idade entre os grupos. Inicialmente foram analisadas as variáveis sociodemográficas que incluem a idade - expressa em anos completos, o sexo - categorizado em masculino ou feminino, e a escolaridade. Essas variáveis foram previamente obtidas durante o projeto PIBIC 2013 do aluno Pedro Reis. As imagens de ressonância magnética foram processadas e analisadas utilizando o software FreeSurfer versão do pacote 4.5 para segmentação e cálculo do volume do tálamo. Os valores foram tabulados e utilizados na análise estatística. Por fim, o volume obtido foi normalizado pelo volume intracraniano total seguindo a fórmula: $VN = (\text{Volume do tálamo} / \text{Volume intracraniano Total}) \times 100$. A normalidade das variáveis foi testada utilizando o teste estatístico shapiro-wilk e para análise de correlação entre a estrutura e variáveis normais foi utilizado o teste paramétrico de Correlação Pearson, já para as variáveis não paramétricas foi utilizado o teste não paramétrico de correlação de Spearman. As mesmas análises de correlação foram feitas entre a estrutura do tálamo e a pontuação dos testes de linguagem de acordo com a normalidade das variáveis analisadas. No estudo das correlações, foram consideradas as correlações moderadas ($0,3 \leq r \leq 0,7$) e fortes ($r > 0,7$).

RESULTADOS

Foi encontrado menor volume no grupo ELTM Ipsilateral em relação ao Contralateral. Comparando o volume do tálamo ipsilateral com o seu Controle homólogo, houve menor valor no grupo ELTM Ipsilateral, sem diferença estatisticamente significativa, mas com uma tendência. No contralateral, as comparações também não foram significativas.

Tabela 1 – Volume talâmico segundo a doença e lado da lesão de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial (ELTM)

Comparações	Hemisfério	Lateralidade	Média (Desvio Padrão) em %	Mediana	Valores de p
Controle Saudável X	Direito	-	0,50 ($\pm 0,07$)	0,48	0,000
Controle Saudável	Esquerdo	-	0,51 ($\pm 0,08$)	0,50	
Paciente X	Direita ou Esquerda	Ipsilateral	0,47 ($\pm 0,10$)	0,46	0,000
Paciente	Direita ou Esquerda	Contralateral	0,51 ($\pm 0,08$)	0,50	
Controle Saudável X	Direito	-	0,50 ($\pm 0,07$)	0,48	0,091
Paciente	Direito	Ipsilateral	0,47 ($\pm 0,11$)	0,45	

Controle Saudável	Direito	-	0,50 ($\pm 0,07$)	0,48	
X					0,235
Paciente	Direito	Contralateral	0,52 ($\pm 0,09$)	0,50	
Controle Saudável	Esquerdo	-	0,51 ($\pm 0,08$)	0,50	
X					0,239
Paciente	Esquerdo	Ipsilateral	0,48($\pm 0,08$)	0,46	
Controle Saudável	Esquerdo	-	0,51 ($\pm 0,08$)	0,50	
X					0,634
Paciente	Esquerdo	Contralateral	0,50($\pm 0,08$)	0,50	

Quanto à diferença volumétrica e ao Índice de assimetria entre os tálamos de cada indivíduo, podemos observar que existe uma diferença significativa de volume entre os tálamos direito e esquerdo do grupo controle, sendo o esquerdo, o de maior volume. Também há diferença significativa entre os tálamos dos pacientes do grupo ELTM Ipsilateral e Contralateral, onde o volume do tálamo Ipsilateral a lesão apresenta o menor volume. O grupo de pacientes com ELTM teve maior diferença de volume e maior índice de assimetria entre tálamos em relação ao grupo controle.

Tabela 2 – Diferença volumétrica e Índice de assimetria talâmica de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial e indivíduos saudáveis.

Grupos	Mediana	Valores de p
Diferença entre volume Controle	0,014	0,001
Diferença entre volume Epiléptico	0,251	
Índice de Assimetria entre volume Controle	1,437	0,001
Índice de Assimetria entre volume Epiléptico	2,650	

Tabela 3 - Correlação do volume talâmico em pacientes com epilepsia com o tempo de doença em anos.

Variáveis	Correlação de Pearson (r)	Valor de p
Volume do Tálamo ipsilateral	-0,246	0,062
Volume do Tálamo contralateral	-0,183	0,168

Apesar dos valores apontarem para um menor volume talâmico para quem tem maior tempo de doença, não houve diferença significativa do volume talâmico Ipsilateral em relação aos diferentes tempos de doença (Tabela 4).

Tabela 4 - Correlação do Volume Talâmico com a frequência de crise mensal em pacientes com epilepsia.

VARIÁVEIS	n	Correlação de Spearman (r)	Valor de p
Volume do Tálamo ipsilateral	60	0,155	0,238
Volume do Tálamo contralateral	60	0,136	0,300

Volume do Tálamo ipsilateral masculino	27	0,108	0,591
Volume do Tálamo contralateral masculino	27	0,074	0,715
Volume do Tálamo ipsilateral feminino	33	0,012	0,949
Volume do Tálamo contralateral feminino	33	-0,012	0,947

DISCUSSÃO

O objetivo geral deste trabalho é analisar a integridade tecidual do tálamo e suas conexões com o lobo temporal em pacientes com ELT utilizando diferentes métodos de ressonância Magnética quantitativa. Como resultado, verificamos a existência de diminuição volumétrica no tálamo ipsilateral, não encontramos correlação do volume com o tempo de doença e frequência de crise, mas encontramos uma tendência de correlação com o tempo de doença. Em nosso estudo, os pacientes apresentam tempo de doença muito variável (5 a 53 anos), bem como a frequência de crise mensal (1 a 30) o que pode explicar a não correlação. Informações associadas com a cronicidade da doença como a frequência de crise, tempo de doença e o uso de medicamentos antiepilépticos são muitas vezes incompletas, pois frequentemente o paciente e o familiar não conseguem precisar essas informações. Estudos longitudinais poderiam com maior segurança avaliar a influência do tempo e da frequência de crise na ELTM-EH. O pequeno número existente de estudos tem demonstrado de forma geral que crises recorrentes podem levar a alterações microestruturais progressistas no encéfalo, no entanto não encontramos estudos longitudinais que correlacionam de forma mais específica a frequência de crise e o tempo de doença com a estrutura talâmica em pacientes com ELTM-EH.

CONCLUSÕES

A redução do volume parece ser progressiva e pode ser causada por efeito crônico excitotóxico das repetidas descargas epiléticas ao longo da vida do paciente, uma vez que encontramos uma tendência do volume do tálamo ipsilateral se correlacionar com o tempo de doença, porém estudos longitudinais precisam ser feitos para comprovar esta hipótese.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ pelo apoio financeiro, ao mestrando Michel Melo e a doutora Luana Moita pelo apoio e orientações ao longo do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. M. A. Borges, L. L. Min, C. A. Guerreiro, E. M. Yacubian, J. A. Cordeiro, W. A. Tognola, A. P. Borges, and D. M. Zanetta, "Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil", *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 62, pp. 199-204, 2004.
2. J. Engel, Jr., "Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned?", *Neuroscientist*, vol. 7, pp. 340-52, 2001.
3. T. R. Velasco, P. A. Zanello, C. L. Dalmagro, D. Araujo, Jr., A. C. Santos, M. M. Bianchin, V. Alexandre, Jr., R. Walz, J. A. Assirati, C. G. Carlotti, Jr., O. M. Takayanagui, A. C. Sakamoto, and J. P. Leite, "Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 485-8, 2006.
4. R. S. Liu, L. Lemieux, G. S. Bell, S. M. Sisodiya, P. A. Bartlett, S. D. Shorvon, J. W. Sander, and J. S. Duncan, "Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study", *Epilepsia*, vol. 46, pp. 1482-94, 2005.
5. Dreifuss, S.; et al., "Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy". *Neurology*, 2001. 57(9): p. 1636-41.
6. Fisher, R., et al., "Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy". *Epilepsia*, 2010. 51(5): p. 899-908.
7. L. J. Stephen, P. Kwan, and M. J. Brodie, "Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment?", *Epilepsia*, vol.42, pp. 357-62, 2001.
8. W. J. Kim, S. C. Park, S. J. Lee, J. H. Lee, J. Y. Kim, B. I. Lee, and D. I. Kim, "The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis", *Epilepsia*, vol. 40, pp. 290-3, 1999.



9. C. R. Jack, Jr., F. W. Sharbrough, G. D. Cascino, K. A. Hirschorn, P. C. O'Brien, and W. R. Marsh, "Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy", *Ann Neurol*, vol. 31, pp. 138-46, 1992.
10. P. A. Garcia, K. D. Laxer, N. M. Barbaro, and W. P. Dillon, "Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures", *Epilepsia*, vol. pp. 520-4, 1994.