



Análise Longitudinal de Alterações Metabólicas em Epilepsia do Lobo Temporal por Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética

Palavras-Chave: Epilepsia do Lobo Temporal, Hipocampo, Farmacorresistência

Autores/as:

Eloisa Bossi Granussio, FCM-Unicamp

Gabriela Thais Augusto da Silva (coautora), FCM-Unicamp

Dra. Luciana Ramalho Pimentel-Silva (co-orientadora), FCM-Unicamp

Prof. Dr. Fernando Cendes (orientador), FCM-Unicamp

INTRODUÇÃO:

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é a epilepsia focal mais comum em adultos, representando cerca de 60% dos casos neste grupo populacional (ANDRADE-VALENÇA *et al.*, 2006) A ELTM também é caracterizada pela associação de uma lesão subjacente, principalmente a esclerose hipocampal, além de apresentar alta prevalência de farmacoresistência, ou seja, a incapacidade de controle de crises após o uso de dois ou mais fármacos antiepilépticos em suas doses máximas toleradas. A farmacoresistência é encontrada em, aproximadamente, 70% dos indivíduos com ELTM associada à esclerose hipocampal (ANDRADE-VALENÇA *et al.*, 2006).

Nesse contexto, a espectroscopia de prótons por ressonância magnética (1H-ERM) é capaz de fornecer informações sensíveis sobre metabólitos *in vivo* de forma não invasiva em regiões de interesse. A 1H-ERM permite avaliar marcadores neuronais e gliais no tecido cerebral tanto em pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico como aqueles com bom controle de crises, quando avaliações invasivas não são realizadas. Além disso, apresenta maior sensibilidade em detectar alterações fisiopatológicas em comparação a técnicas de ressonância magnética (RM) estrutural.

Estudos de RM têm demonstrado possível progressão de dano estrutural cortical, (GALOVIC *et al.*, 2019) e hipocampal mesmo em pacientes com bom controle de crises (ALVIM *et al.*, 2016). No entanto, uma metanálise recente mostrou que ainda não é possível estabelecer a ELT como um distúrbio cerebral progressivo, principalmente devido ao baixo número de estudos longitudinais, que requerem um longo tempo de seguimento e análise de dados adequada (CACIAGLI *et al.*, 2017). Além disso, não é conhecido se há progressão de alterações metabólicas, como a redução dos níveis de N-acetilaspártato (NAA), marcador de disfunção neuronal. A redução

da concentração de NAA no hipocampo ipsilateral à lesão na ELTM está associada à maior chance de apresentar resistência aos fármacos antiepiléticos (FAEs)(PIMENTEL-SILVA *et al.*, 2020). Assim, avaliar a trajetória longitudinal da disfunção neuronal medida pelo NAA pode auxiliar a esclarecer os mecanismos fisiopatológicos associados ao controle das crises epiléticas. Neste contexto, foi utilizada a 1H-ERM a fim de quantificar longitudinalmente a variação hipocampal de NAA e sua correlação com a resposta farmacológica em pacientes com ELTM.

METODOLOGIA:

Sujeitos

Foram selecionadas imagens seriadas de 1H-ERM de pacientes com ELTM unilateral diagnosticados de acordo com os critérios clínicos estabelecidos pela Liga Internacional contra a Epilepsia (do inglês, ILAE) (FISHER *et al.*, 2017). A presença de sinais de EH ao exame da RM foi confirmada pela análise visual de dois neurologistas com experiência em neuroimagem de epilepsias. Os indivíduos que possuíam uma 1H-ERM obtida há, ao menos, seis meses, foram recrutados para a realização da segunda aquisição. Todos os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Os pacientes farmacorresponsivos foram aqueles livres de crises por, no mínimo, um ano ou que apresentem até três crises focais com prejuízo da consciência por ano (PACAGNELLA *et al.*, 2014). Os pacientes farmacorresistentes foram definidos como apresentando inadequado controle de crises com o uso de ao menos duas drogas epiléticas, em mono ou politerapia ou mais que três crises focais com prejuízo da consciência por ano, ou crises focais evoluindo para tônico-clônica bilateral. Foram excluídos da pesquisa pacientes com cirurgia neurológica prévia, transtornos de personalidade e psicóticos, presença de outras lesões possivelmente epileptogênicas, como calcificações no lobo temporal, além de pacientes com retardo no desenvolvimento neuropsicomotor diagnosticados por avaliação neurológica prévia.

A presente pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp como adendo ao projeto aprovado sob os CAAE:39547214.0.0000.5404 e 98120718.5.0000.5404. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os participantes.

Aquisição e Processamento das Imagens Metabólicas

As imagens metabólicas foram selecionadas ou adquiridas juntamente com o protocolo de RM (3T Achieva, Philips Medical System, Best, The Netherlands) de rotina para epilepsia (PIMENTEL-SILVA *et al.*, 2020). Brevemente, o protocolo consiste em imagens T1 coronais de alta resolução, imagens de recuperação de inversão ponderada em T2 e atenuada por fluido (FLAIR), imagens axiais e sagital T1 e T2 ponderadas. Foram adquiridas imagens 1H-ERM single-voxel (de voxel único) na região antero-medial de ambos os hipocampos, usando uma sequência PRESS (Point RESolved Spectroscopy), com e sem supressão do sinal de água (tamanho do voxel 30 x 15 x 12 mm, tempo de eco = 35ms, tempo de repetição = 2000ms). Os espectros foram processados

utilizando o software LCModel (versão 6.3-0B, Oakville, ON, Canada). A fim de otimizar o processamento e extração de dados, foi utilizado um script desenvolvido em MatLab, em colaboração com o Laboratório de Física Médica (Colaboração CEPID/BRAINN). Para minimizar efeitos de volume parcial no voxel e permitir a comparação entre diferentes estudos, foi analisada a quantificação de NAA em relação à creatinina (NAA/Cr) (BUONOCORE; MADDOCK, 2015), ipsi- e contralateralmente ao foco epileptogênico.

Análise Estatística

Os dados foram analisados através do modelo linear generalizado, com distribuição normal e função de ligação de identidade. Os efeitos principais incluídos no modelo final foram resposta farmacológica, tempo e um termo de interação (resposta farmacológica*tempo), com correção de Sidak. O intervalo entre cada imagem, medido pela diferença de idade entre a primeira 1H-ERM e aquisições subsequentes, foi incluído como covariável. A significância foi definida como $p < 0,05$. O modelo de melhor ajuste estatístico foi escolhido com base no critério de *quasi-verossimilhança* sob o modelo da independência (QIC).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram incluídos os dados de 1H-ERM de 157 pacientes com ELTM: 86 farmacorresponsivos, 127 farmacoresistentes e 12 controles saudáveis. Foram selecionadas até 4 1H-ERM por paciente (RM-1 a 4). O intervalo de tempo médio entre as RM-1 e 2 foi de $2,1 \pm 1,8$ anos, entre as RM-2 e 3 foi de $2,1 \pm 1,4$ anos, e entre as RM-3 e 4 o intervalo de tempo foi de $1,8 \pm 0,9$ anos. A média de idade na aquisição basal foi 41 ± 6 , 49 ± 11 e 46 ± 10 anos para os grupos controle, farmacorresponsivo e farmacoresistente, respectivamente. A epilepsia se iniciou mais cedo no grupo farmacoresistente (17 ± 10 anos) que no grupo farmacorresponsivo (13 ± 9 anos) ($p = 0,02$), porém a duração da doença no início do estudo foi semelhante (29 ± 13 e 33 ± 12 anos nos grupos farmacorresponsivo e farmacoresistente, respectivamente, $p = 0,16$).

A análise demonstrou efeitos significativos de tempo ($p = 0,039$), resposta farmacológica ($p = 0,024$), mas não da interação resposta farmacológica*tempo ($p = 0,082$) sobre NAA/Cr ipsilateral (Fig. 1). Houve redução ipsilateral de NAA/Cr no grupo no grupo farmacoresistente em comparação ao grupo farmacorresponsivo ($p = 0,043$) e controles ($p = 0,004$). Também foi observado redução de NAA/Cr entre a RM-1 e as RM-3 ($p = 0,006$) e RM-4 ($p = 0,012$). No entanto, somente houve efeito significativo do tempo nos níveis de NAA/Cr contralateral ($p = 0,037$) (Fig. 2). Não foram observados efeitos significativos da resposta farmacológica ou interações nos níveis de NAA/Cr contralateral ($p = 0,12$). Foi observado diminuição contralateral de NAA/Cr entre a RM-1 e a RM-2 ($p = 0,034$), independente do grupo de resposta farmacológica.

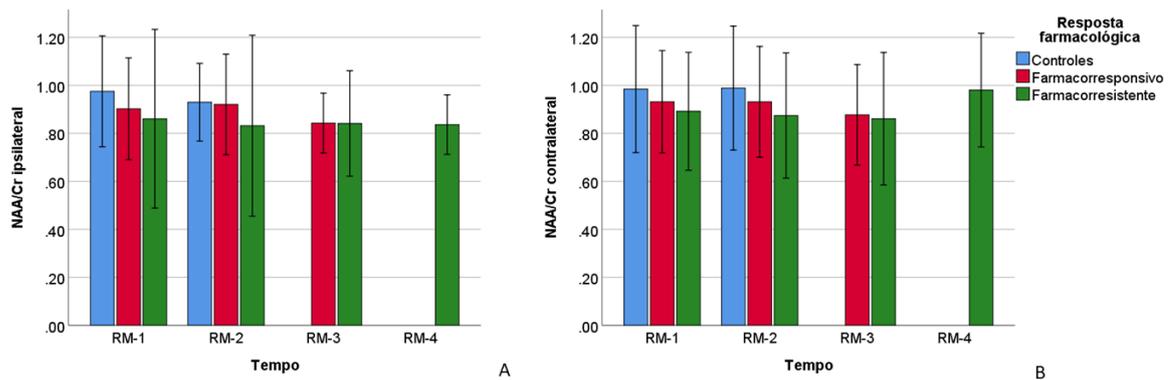


Figura 1. Gráficos exibindo menores concentrações ipsilaterais (A) e contralaterais (B) de NAA/Cr ao longo do tempo em pacientes farmacorresistentes em comparação a pacientes farmacorresponsivos e controles; e em pacientes farmacorresponsivos em comparação a controles. Legenda: NAA/Cr, N-acetilaspártato em proporção à creatina; RM-1 a 4, tempo de aquisição do protocolo de ressonância.

Os resultados obtidos indicam que a concentração de NAA/Cr ipsilateral ao foco epileptogênico é influenciada pela resposta farmacológica da ELTM ao longo do tempo. O grupo farmacorresistente apresentou os menores níveis de NAA/Cr ipsilateralmente ao foco epileptogênico, em relação aos indivíduos farmacorresponsivos e controles saudáveis, e os pacientes farmacorresponsivos apresentaram menor concentração de NAA/Cr em relação aos controles. Isto indica que a disfunção neuronal, representada pela diminuição de NAA/Cr é maior em indivíduos com resposta farmacológica inadequada ao longo do tempo. Já a concentração de NAA/Cr contralaterais ao foco epileptogênico foi influenciada pelo efeito do tempo, com diminuição da concentração do metabólito entre a imagem-1 e imagem-2. Esse dado sugere progressão de dano neuronal no hemisfério contralateral ao foco epileptogênico, independentemente da resposta farmacológica e mostra que mesmo pacientes com bom controle de crises podem ter alterações além do foco epileptogênico.

Esses resultados estão de acordo com dados sobre a redução de volume hipocampal longitudinal em pacientes com ELTM e bom controle de crises (Alvim et al., 2016), assim como dados que apontam para redução da espessura cortical em pacientes com epilepsia focal (GALOVIC et al., 2019). Além disso, os resultados obtidos reiteram resultados de estudos transversais que compararam dano estrutural em pacientes com ELTM de acordo com a resposta farmacológica (BILEVICIUS et al., 2010). No entanto, estes achados prévios não avaliaram o dano neuronal metabólico ao longo do tempo em pacientes com epilepsia focal de acordo com a resposta farmacológica. Assim, pela primeira vez, são relatados resultados que sugerem progressão de dano neuronal ao longo do tempo em pacientes com ELTM associado controle de crises.

Finalmente, é conhecido que as alterações de NAA se normalizam em pacientes farmacoresistentes que alcançam bom controle de crises após o tratamento cirúrgico (CENDES et al., 1997). Assim, os resultados do presente estudo podem auxiliar a compreensão dos fatores associados à falha farmacológica na ELTM, e o futuro desenvolvimento de opções terapêuticas para pacientes com crises não controladas.

CONCLUSÕES:

O presente estudo demonstra, pela primeira vez, os efeitos da resposta farmacológica e da cronicidade da doença sobre o dano neuronal em pacientes com ELTM. Os dados sugerem que a resposta farmacológica influencia o dano neuronal no hipocampal ipsilateral, porém, há uma redução bilateral da disfunção neuronal medida pelo NAA/Cr ao longo do tempo, independentemente do controle de crises.

BIBLIOGRAFIA

- ALVIM, M. K. M.; COAN, A. C.; CAMPOS, B. M.; YASUDA, C. L.; OLIVEIRA, M. C.; MORITA, M. E.; CENDES, F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, vol. 57, no. 4, p. 621–629, Apr. 2016. DOI 10.1111/epi.13334. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13334>.
- ANDRADE-VALENÇA, L. P. A.; VALENÇA, M. M.; VELASCO, T. R.; LEITE, J. P. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, vol. 12, no. 1, p. 31–36, Mar. 2006. DOI 10.1590/S1676-26492006000100007. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492006000100007&lng=pt&tlng=pt.
- BILEVICIUS, E.; YASUDA, C. L.; SILVA, M. S.; GUERREIRO, C. A. M.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: A clinical and MRI morphometry study. **Neurology**, vol. 75, no. 19, p. 1695–1701, 9 Nov. 2010. DOI 10.1212/WNL.0b013e3181fc29dd. Available at: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181fc29dd>.
- BUONOCORE, M. H.; MADDOCK, R. J. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: a review of physical principles and technical methods. **Reviews in the Neurosciences**, vol. 26, no. 6, p. 609–632, 1 Dec. 2015. DOI 10.1515/revneuro-2015-0010. Available at: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2015-0010/html>.
- CACIAGLI, L.; BERNASCONI, A.; WIEBE, S.; KOEPP, M. J.; BERNASCONI, N.; BERNHARDT, B. C. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy. **Neurology**, vol. 89, no. 5, p. 506–516, 1 Aug. 2017. DOI 10.1212/WNL.0000000000004176. Available at: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004176>.
- CENDES, F.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; MATTHEWS, P. M.; ARNOLD, D. L. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy: Evidence from proton MR spectroscopic imaging. **Neurology**, vol. 49, no. 6, p. 1525–1533, 1 Dec. 1997. DOI 10.1212/WNL.49.6.1525. Available at: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.49.6.1525>.
- FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, vol. 58, no. 4, p. 522–530, 8 Apr. 2017. DOI 10.1111/epi.13670. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13670>.
- GALOVIC, M.; VAN DOOREN, V. Q. H.; POSTMA, T. S.; VOS, S. B.; CACIAGLI, L.; BORŽI, G.; CUEVA ROSILLO, J.; VUONG, K. A.; DE TISI, J.; NACHEV, P.; DUNCAN, J. S.; KOEPP, M. J. Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. **JAMA Neurology**, vol. 76, no. 10, p. 1230, 1 Oct. 2019. DOI 10.1001/jamaneurol.2019.1708. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2736901>.
- PACAGNELLA, D.; LOPES, T. M.; MORITA, M. E.; YASUDA, C. L.; CAPPABIANCO, F. A. M.; BERGO, F.; BALTHAZAR, M. L. F.; COAN, A. C.; CENDES, F. Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, vol. 55, no. 8, p. 1197–1204, Aug. 2014. DOI 10.1111/epi.12691. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12691>.
- PIMENTEL-SILVA, L. R.; CASSEB, R. F.; CORDEIRO, M. M.; CAMPOS, B. A. G.; ALVIM, M. K. M.; ROGERIO, F.; YASUDA, C. L.; CENDES, F. Interactions between in vivo neuronal-glia markers, side of hippocampal sclerosis, and pharmacoresponse in temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, vol. 61, no. 5, p. 1008–1018, 29 May 2020. DOI 10.1111/epi.16509. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16509>.