

ANÁLISE DA INTEGRIDADE ESTRUTURAL DE COMPONENTES DO LOBO TEMPORAL E DO TÁLAMO NA EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL POR MEIO DE RELAXOMETRIA T2

Palavras-Chave: EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS, TÁLAMO, INTEGRIDADE DE SUBSTÂNCIA BRANCA

Autores(as):

CARLOS DIBBERN, FCM-UNICAMP

PROF. DR. FERNANDO CENDES (orientador), FCM-UNICAMP

Coautores(as):

Ingrid Carolina da Silva Cardoso; Thais Maria Santos Bezerra; Dr. Brunno Machado de Campos; Prof^a Dr^a Clarissa Lin Yasuda; Dr^a Marina K. Alvim (FCM-UNICAMP)

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epilepsias

As epilepsias são doenças crônicas que se definem pela recorrência de crises epiléticas, originadas a partir da atividade exacerbada e sustentada de determinada população neuronal do cérebro. Suas etiologias podem ser de natureza estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imunológica ou desconhecida [1].

Segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), as epilepsias se classificam em três níveis de diagnóstico: tipo de crise epilética, tipo de epilepsia e síndrome epilética. As crises epiléticas são divididas em crises de início focal, quando há um foco epileptogênico que deflagra atividade epileptiforme localizada; crises de início generalizado, quando a atividade epileptiforme acomete ambos os hemisférios cerebrais; e crises de início desconhecido. Já os tipos de epilepsias (segundo nível de diagnóstico) podem ser divididos em epilepsias focais, epilepsias generalizadas, epilepsias com crises focais e generalizadas combinadas e epilepsias de tipo desconhecido. Por sua vez, as síndromes epiléticas são o nível diagnóstico que agrupa os tipos de crises e aspectos do eletroencefalograma (EEG) e de neuroimagem, além de perfis epidemiológicos específicos [1].

1.2. Epilepsia mioclônica juvenil

A epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), estudada no presente trabalho, é a síndrome epilética mais comum dentre as epilepsias generalizadas idiopáticas, que possuem importante componente genético e respondem por aproximadamente 15-20% das epilepsias [2]. A EMJ, por sua vez, corresponde a aproximadamente 9,3% das epilepsias e costuma se manifestar tipicamente entre 10 e 24 anos de idade, caracterizada por crises mioclônicas generalizadas, crises tônico-clônicas generalizadas e, mais raramente, crises de ausência. Também é identificada atividade epileptiforme típica em EEG. O tratamento da EMJ é farmacológico e 65-92% dos pacientes com EMJ são responsivos aos fármacos anti-crisas [2].

No que se refere à epileptogênese e fisiopatologia da EMJ, estudos almejavam identificar as possíveis estruturas cerebrais envolvidas na deflagração das crises generalizadas que caracterizam a síndrome. Dentre as estruturas estudadas destacam-se o tálamo e o lobo temporal, do qual são componentes a substância branca do polo temporal, a amígdala e o hipocampo. A partir disso foi identificada atrofia talâmica progressiva em pacientes com EMJ, além de atividade hiperexcitatória de neurônios talâmicos [3][4] e participação importante de redes neurais córtico-talâmicas na atividade epileptiforme da EMJ [5][6]. Também foram identificadas alterações nas conexões entre o hipocampo e a amígdala, além de estarem sugeridas alterações microestruturais nos hipocampos e redução volumétrica de ambas as estruturas em pacientes com EMJ [7][8]. Ademais, o hipocampo possui forte

envolvimento em outras formas de epilepsias, como a epilepsia de lobo temporal [9]. Contudo, o entendimento das estruturas cerebrais relacionadas à EMJ ainda não é pleno e requer investigação mais aprofundada.

1.3. Relaxometria T2

A relaxometria T2 é uma técnica a partir da qual se quantifica o sinal T2 em uma determinada área de interesse (ROI, ou *region of interest*) em mapa de relaxometria sobre imagem de ressonância magnética (RM) ponderada em T2. O sinal T2, por sua vez, é uma propriedade tecidual derivada da curva de decaimento do vetor de magnetização transversa - produzido por aparelho de RM - de dipolos giratórios [10]; o mapa de relaxometria, portanto, é construído a partir da obtenção dos sinais T2 e de sua localização espacial na imagem de RM [11].

Em vista disso, o sinal T2 é influenciado pela composição, fisiológica ou patológica, do tecido analisado e sua quantificação pela relaxometria T2 pode ser uma ferramenta de análise da integridade estrutural de componentes cerebrais delimitados em ROI sobre imagem de RM, como já evidenciado na identificação de sinal T2 aumentado nos hipocampos em pacientes com epilepsia de lobo temporal e que se correlaciona com esclerose hipocampal, achado patológico comum nessa forma de epilepsia [9].

1.4. Justificativa

Diante da prevalência da EMJ e da relação ainda incerta entre determinadas estruturas cerebrais e sua epileptogênese e fisiopatologia, é necessário aprofundar a análise da integridade estrutural de componentes do lobo temporal (substância branca do polo temporal, amígdala e hipocampo) e do tálamo nessa forma de epilepsia, o que pode ser feito por meio da relaxometria T2, visto seu potencial de identificar anormalidades não detectáveis à análise visual da imagem de RM.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo geral

Analisar a integridade estrutural e alterações de sinal T2 de estruturas temporais (substância branca do polo temporal, amígdala e hipocampo) e do tálamo na EMJ, em comparação com controles normais, por meio da técnica de relaxometria T2.

1.5.2. Objetivos específicos

1.5.2.1.: Quantificar o sinal T2 de estruturas temporais (substância branca do polo temporal, amígdala e hipocampo) e do tálamo por meio da marcação da ROI no mapa de relaxometria em imagem de RM ponderada em T2-multieco, tanto nos pacientes com EMJ, quanto nos controles normais.

1.5.2.2.: Comparar a presença, intensidade e distribuição de alterações de sinal T2 nas estruturas temporais de interesse e no tálamo entre os pacientes com EMJ e os participantes do grupo controle.

2. METODOLOGIA

2.1. Aspectos éticos

Todos os participantes forneceram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (CEP-UNICAMP) à época das aquisições das imagens de RM.

2.2. Desenho do estudo e sujeitos

Foi realizado estudo observacional para comparar um grupo de pacientes com EMJ e um grupo controle sem comorbidades neurológicas. Assim, foram admitidos no grupo de pacientes aqueles com EMJ acompanhados pelo Ambulatório de Epilepsias do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), diagnosticados conforme os critérios da ILAE e que tivessem semiologia típica e EEG característicos, além de já terem realizado exame de imagem de RM. Estas imagens foram separadas a partir do banco de dados do Laboratório de Neuroimagem (LNI) do HC-UNICAMP. Em sequência, foram admitidos participantes do grupo controle normal a partir do mesmo banco de dados. Por fim, o estudo excluiu pacientes com EMJ que, embora tenham preenchido os critérios supracitados, possuíam outras comorbidades neurológicas.

2.3. Aquisição das imagens de RM

As imagens de RM foram coletadas em aparelho 3 Tesla (Phillips Achieva ®) com aquisições nos planos coronal, sagital e axial, em ponderação T2-multieco (no corte coronal com os seguintes parâmetros: 3mm de espessura; TR, 3300; TE, 30/60/90/120/150; matriz, 200X176; FOV, 1802X180) e T1 3D com voxel isotrópico de 1mm³; essa para auxiliar na marcação da ROI. As imagens no plano coronal foram obtidas em um plano perpendicular ao longo do eixo da formação hipocampal, definido nas imagens sagitais, para estudo mais detalhado desta estrutura.

2.4. Relaxometria das estruturas

As imagens de RM T2-multieco em corte coronal foram pós-processadas pelo software Relaxo LNI (<https://www.lniunicamp.com/relaxometry>) e as estruturas temporais (substância branca do polo temporal, amígdala e hipocampo) e o tálamo foram marcadas bilateralmente em ROI no mapa de relaxometria para obtenção dos sinais T2 referentes a essas estruturas. Para representá-las plenamente, as marcações foram realizadas em alturas subsequentes a partir das quais calculou-se o sinal T2 para cada estrutura.

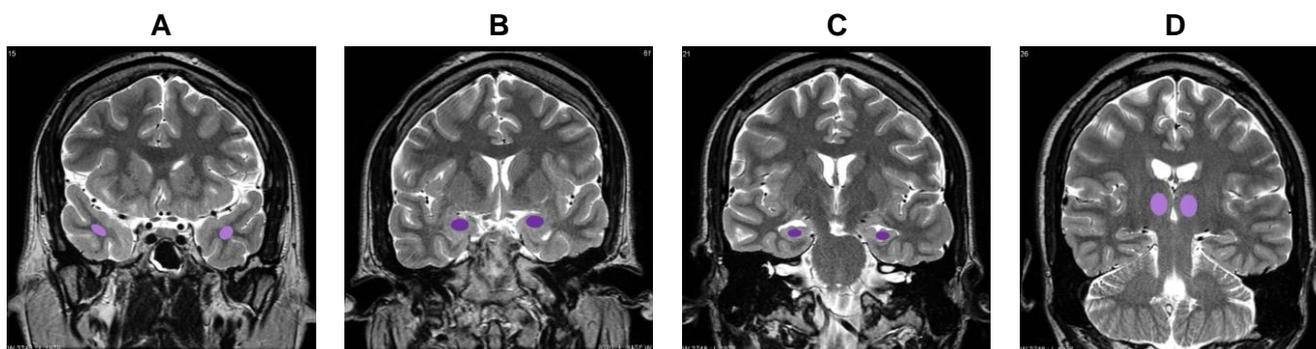


Figura 1: Exemplo de marcação em ROI (em destaque) das estruturas analisadas em imagem de RM ponderada em T2. A: polo temporal; B: amígdala; C: hipocampo; D: tálamo. Fonte: adaptado de Radiopaedia.org (disponível em: <https://radiopaedia.org/cases/normal-coronal-brain>).

2.5. Análise estatística

Os dados foram tabulados e aos testes estatísticos. A comparação da distribuição dos sexos entre os grupos foi feita por teste Qui-quadrado e a comparação da distribuição da idade entre os grupos, dos sinais T2 entre os grupos e dos sinais T2 entre os hemisférios de um mesmo grupo foram feitas por teste t de Student bicaudado.

3. RESULTADOS

3.1. Grupos

Foram obtidas as imagens de RM de 40 pacientes com EMJ e de 38 controles. Verificou-se que a distribuição de sexo entre os grupos não teve diferença significativa ($p=0,29$); entretanto, o grupo controle apresentou uma média de idade superior à do grupo de pacientes ($p=0,03$; 95% IC [0,484; 11,84])

Variável	Grupo controle	Pacientes com EMJ	Valor-p
Sexo	28 (73,7%) mulheres 10 (26,3%) homens	25 (62,5%) mulheres 15 (37,5%) homens	χ^2 , $p=0,29$
Idades	Média = 42,74 Desvio padrão = 13,87	Média = 36,58 Desvio padrão = 11,24	Teste t, $p=0,03$

Tabela 1: dados demográficos dos participantes do estudo e análise comparativa de sexo e idade.

3.2. Análise comparativa dos sinais T2

A princípio, foi feita a análise descritiva dos valores de sinal T2 quantificados (**tabela 2**). Em sequência, foram comparados os sinais T2 entre os hemisférios de cada estrutura de interesse em cada grupo (**tabela 2**): a única estrutura que mostrou assimetria significativa de sinal T2 foi o tálamo no grupo de pacientes com EMJ ($p=0,04$), em cujo hemisfério esquerdo apresentou sinal T2 maior que o direito. Em seguida, foram comparados os sinais T2 de cada estrutura entre os grupos (**tabela 3**). A partir disso, encontrou-se sinal T2 aumentado no grupo de pacientes

com EMJ no hipocampo esquerdo ($p=0,009$; 95% IC [0,38; 2,63]), hipocampo direito ($p<0,001$; 95% IC [1,84; 4,35]) e amígdala direita ($p=0,002$; 95% IC [1,08; 4,57]).

Análise descritiva e análise comparativa entre hemisférios

Estrutura	Grupo	Hemisfério	Média	Desvio padrão	Valor-p
Polo temporal	Controle	Esquerdo	72,33	3,12	$p=0,11$
		Direito	72,82	4,21	
	EMJ	Esquerdo	71,45	3,61	$p=0,14$
		Direito	72,53	2,8	
Amígdala	Controle	Esquerdo	86,23	5,9	$p=0,6$
		Direito	84,91	4,16	
	EMJ	Esquerdo	87,87	3,67	$p=0,86$
		Direito	87,73	3,57	
Hipocampo	Controle	Esquerdo	90,9	2,07	$p=0,13$
		Direito	90,02	2,6	
	EMJ	Esquerdo	92,40	2,84	$p=0,27$
		Direito	93,12	2,95	
Tálamo	Controle	Esquerdo	69,3	2,99	$p=0,48$
		Direito	69,65	4,73	
	EMJ	Esquerdo	69,19	2,44	$p=0,04$
		Direito	68,16	2,11	

Tabela 2: Análise descritiva dos valores de sinal T2 obtidos por grupo e hemisfério e resultado da análise comparativa por teste t do sinal T2 entre os hemisférios de cada estrutura em um mesmo grupo (valor-p).

Análise comparativa entre grupos

Estrutura	Hemisfério	Valor-p
Polo temporal	Esquerdo	$p=0,25$
	Direito	$p=0,72$
Amígdala	Esquerdo	$p=0,14$
	Direito	$p=0,002$
Hipocampo	Esquerdo	$p=0,009$
	Direito	$p<0,001$
Tálamo	Esquerdo	$p=0,86$
	Direito	$p=0,07$

Tabela 3: Análise comparativa por teste t do sinal T2 de cada estrutura e hemisfério entre os grupos.

4. DISCUSSÃO

À luz dos resultados estatísticos, pode-se dizer que a alteração mais significativa foi observada no hipocampo direito, embora os hipocampos tenham apresentado aumento de sinal T2 bilateralmente sem assimetria de sinal entre os hemisférios. Nesse sentido, há relação entre alteração microestrutural - sensível à relaxometria T2 - do hipocampo e a EMJ, em conformidade com o que estudos pregressos já haviam prenunciado [7][8]. Outra estrutura que apresentou aumento significativo do sinal T2 no grupo de pacientes com EMJ foi a amígdala direita, embora não tenha sido encontrada assimetria de sinal T2 entre as amígdalas nesse grupo. Portanto, há envolvimento de estruturas mesiais temporais na EMJ.

Ademais, a análise estatística referente à lateralidade das estruturas dentro do grupo de pacientes com EMJ permitiu observar assimetria significativa dos sinais T2 entre os tálamos, a despeito da diferença não significativa dos sinais T2 entre os grupos. Esse achado é consistente com estudos que detectaram assimetria volumétrica do tálamo na EMJ (8).

Entretanto, ainda não é possível concluir se o envolvimento dessas estruturas precede, acompanha ou sucede o início da atividade epileptiforme da EMJ, ou até mesmo se estas topografias podem se caracterizar como o seu foco epileptogênico - o que confrontaria, em certa medida, o entendimento da EMJ como uma epilepsia generalizada. Também não se descarta um possível envolvimento da substância branca do polo temporal - única estrutura abordada no trabalho que não apresentou nenhuma alteração de sinal T2 - na EMJ.

Cabe considerar que o presente trabalho não discriminou os participantes com EMJ em relação ao uso de fármacos anti-convulsivos, embora todos os pacientes com EMJ, ao momento da coleta da imagem de RM, já estivessem sendo acompanhados pelo Ambulatório de Epilepsias do HC-UNICAMP. Deste modo, não é possível inferir se os fármacos anti-convulsivos ou o controle das crises teriam efeito sobre os sinais T2 quantificados.

5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados e da discussão, conclui-se que há alteração microestrutural identificável à luz da relaxometria T2 nos hipocampos bilateralmente e na amígdala direita em pacientes com EMJ. Há também assimetria do sinal T2 do tálamo entre os hemisférios de pacientes com a epilepsia estudada. Portanto, há relação entre o comprometimento da integridade estrutural das estruturas mencionadas e a fisiopatologia da EMJ, embora ainda não seja possível concluir, diante dessa análise, qual é o comprometimento específico, a sua relação direta com a EMJ e a temporalidade do seu aparecimento frente à atividade epileptogênica, o que sugere a necessidade de seguir aprofundando as investigações.

6. BIBLIOGRAFIA

1. SCHEFFER, Ingrid E. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, p. 512-521, 2017.
2. HIRSCH, Edouard *et al.* ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. **Epilepsia**, v. 63, p. 1475-1499, 2022.
3. ASSENZA, Giovanni *et al.* Thalamic and cortical hyperexcitability in juvenile myoclonic epilepsy. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, p. 2041-2046, 2018.
4. KIM, Ji H. *et al.* Subcortical grey matter changes in juvenile myoclonic epilepsy. **NeuroImage: Clinical**, v. 17, p. 397-404, 2018.
5. GILSOUL, Maxime *et al.* Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, 2019.
6. ACHARYA, Jayant N. *et al.* Neurophysiology of Juvenile and Progressive Myoclonic Epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 40, p. 100-108, 2023.
7. LEE, Dong A. *et al.* Alterations of the intrinsic amygdala-hippocampal network in juvenile myoclonic epilepsy. **Brain and Behavior**, v. 11, 2021.
8. ZHANG, Jun *et al.* Correlations Between Structural Brain Abnormalities, Cognition and Electroclinical Characteristics in Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy. **Frontiers in Neurology**, v. 13, 2022.
9. KUBOTA, Bruno Y. *et al.* T2 hyperintense signal in patients with temporal lobe epilepsy with MRI signs of hippocampal sclerosis and in patients with temporal lobe epilepsy with normal MRI. **Epilepsy & Behavior**, v. 46, p. 103-108, 2015.
10. WINN, Richard H. *et al.* **Youmans & Winn Neurological Surgery**. Filadélfia, Elsevier, 2023.
11. BASHIR, Usman *et al.* T2 relaxation. **Radiopaedia.org**, 2024, acessado em 13 de julho de 2024. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/t2-relaxation>.