

AVALIAÇÃO VOLUMÉTRICA DA ÍNSULA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

Miriam Carvalho Soares¹; Marcelo Moraes Valença²

¹Estudante do Curso de medicina- CCS – UFPE; E-mail: miriamcarvalhosoares@yahoo.com.

²Docente/ Coordenador da pós-graduação em Neuropsiquiatria – CCS – UFPE. E-mail: mmvalenca@yahoo.com.br

Sumário: O presente estudo baseou-se na segmentação manual de ressonâncias magnéticas (RM) de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) e do grupo controle. De forma que após um estudo prévio da anatomia da região de interesse: o lobo da ínsula, composto por seus três giros curtos anteriores e seus dois giros longos posteriores separados pelo sulco central da ínsula, foram obtidos os volumes dessas regiões de forma pormenorizada, a partir da segmentação manual das áreas com o software Display. Os dados obtidos permitiram análises inter e intra-individuais de 29 (12 mulheres e 17 homens) indivíduos do grupo controle, e 50 pacientes (21 mulheres e 29 homens) assim como comparações entre ambos sexos acerca das alterações insulares relacionadas à ELTM. A relação volume total insular de homens em relação a mulheres foi diferente no grupo controles e nos pacientes. Assim, o volume médio insular de controles homens foi igual a 4807mm³ e controles mulheres foi 3873mm³ ($p < 0,0001$), já o volume insular dos pacientes homens foi 4554mm³, mulheres 4252mm³ ($p = 0,0133$), teste t não pareado. O volume total insular (ambas ínsulas) no grupo controle foi 8841mm³ já nos pacientes 8739mm³, ($p=0,6862$). Assim, a atrofia cortical não foi evidenciada nesses pacientes.

Palavras-chave: epilepsia; ínsula; ressonância magnética; volumetria

INTRODUÇÃO

Em adultos, a epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia farmacologicamente intratável podendo corresponder a mais de 50% dos casos, em clínicas para tratamento especializado de pacientes com epilepsia refratária. Nesse contexto, a epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) representa cerca de 60% dos casos de ELT. As crises epilépticas focais simples, isto é, sem comprometimento da consciência, são típicas da ELTM relacionadas a um mal-estar epigástrico ascendente e cursando com alucinações gustatórias, olfatórias e crises autonômicas tais como piloereção e dilatação pupilar. A etiologia mais frequentemente associada é a esclerose mesial hipocampal, em cerca de 50-70% dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento (Andrade-Valença, Valença et al. 2008), traduzida pela diminuição considerável do volume dessa estrutura, devido à perda celular nos subcampos CA1, CA3 e gliose (Cassidy and Gale 1998). A correlação entre a atrofia de estruturas extra-temporais e a ELTM é bem descrita para algumas regiões, enquanto outras ainda permanecem pouco esclarecidas, a exemplo tem-se o lobo da ínsula. Em estudos anteriores através da morfometria baseada em Voxel (VBM), verificou-se a 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 (Cassidy and Gale 1998), contudo tais estudos não definiram de forma pormenorizada a quantificação dessa redução cortical. A ínsula encontra-se sob os opérculos fronto-orbital, fronto-parietal e temporal, possui formato piramidal e pode ser subdividida em duas regiões delimitadas pelo sulco central da ínsula. As definições anatômicas (morfologia e topografia) propostas no estudo realizado por Rhoton et al, o qual delimita os sulcos e giros insulares serviram como parâmetro para a segmentação

manual dessa região, tendo em vista as inúmeras variações individuais da anatomia em questão. As comparações dos volumes corticais entre o grupo controle e os pacientes com ELTM, bem como das regiões ipsilaterais ao foco epileptogênico (marcado pela esclerose hipocampal) em relação a ínsula contralateral ao foco, foram utilizadas para definir quantitativamente as diferenças existentes entre esses grupos bem como estabelecer valores para cada giro insular. e somar-se à literatura no intuito de esclarecer melhor as repercussões da ELTM no cérebro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, cujo grupo controle, composto por 29 indivíduos, (1758,62%) do sexo masculino e os demais do sexo feminino (41,38%), tiveram média de idade de 46,66 anos ($\pm 10,60$). Já o grupo dos pacientes, foi composto por 29 (58%) homens e 21 mulheres (42%), com média de idade de 42,36 anos ($\pm 9,32$). Dentre esses pacientes, 29 (58%) apresentavam o foco epileptogênico no lado direito e 21 (42%) no lado esquerdo. Após a transposição das imagens para o computador pertencente ao Núcleo de Telessaúde da UFPE (Nutes), o qual possuía o software *Display* utilizado para a segmentação das áreas de interesse, houve a delimitação dessas áreas de acordo com os giros insulares. Os limites anatômicos basearam nos estudos de Rhoton et al, publicados no artigo *Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure*. De forma que foram considerados e segmentados os giros longos posteriores e anteriores, bem como os giros curtos anteriores, médios e posteriores. Devido às inúmeras variações anatômicas, tal como a presença de um giro longo único, esse foi analisado dessa forma como um único giro longo, o qual seria representado pela soma de ambos giros longos (anterior e posterior). Os volumes dessas regiões foram fornecidos pelo próprio software em *voxels* (1 *voxel* equivalendo a 1 mm³). A partir da organização dos volumes obtidos de ambos grupos (controle e pacientes), os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows. A análise de normalidade foi realizada pelo teste de D'Agostino e Pearson e Kol. Conforme a aplicabilidade foram utilizados os testes de Mann-Whitney, t de Student e Wilcoxon. O trabalho consta com aprovação no Comitê de ética em pesquisas da UFPE, com CAAE número 34747914.9.0000.5208.

RESULTADOS

Quando comparados homens e mulheres, o volume total insular masculino permaneceu maior em ambos grupos, controle e lesão, quando comparado ao volume insular feminino. Contudo apenas no grupo controle essa relação mostrou-se estatisticamente significativa.

Tabela 1. Média de volumes por sexo

	Homens	Mulheres	p
Controle	4807 \pm 577,2	3873 \pm 329,9	< 0,0001
ELTM	4554 \pm 449,5	4252 \pm 344,2	0,0133

As análises intra-individuais dos giros insulares foram realizadas comparando-se os volumes relativos à insula ipsilateral ao foco epileptogênico com o volume do córtex da ínsula oposta ao foco, os testes utilizados foram teste t pareado e de Wilcoxon. A análise inter-individual dos volume das ínsulas ipsilaterais à lesão da ELTM comparadas ao volume obtido do grupo controle foi realizada por sua vez a partir no teste t não pareado e do teste de Mann-Whitney. No presente estudo também foi visto que o volume intracraniano (VIC) total foi menor nos pacientes com ELTM (p=0,0008) que no grupo controle.

Tabela 2. Média de volumes (mm³) por giro insular

ELTM	Oposto	p
------	--------	---



Giro longo	1419±294,2	1430±339,4	p=0,8300
Giro curto posterior	926,2±252,2	900,5±276,3	p=0,5851
Giro curto médio	874,3±322	805,8±240,3	p= 0,4152
Giro curto anterior	1207±333,3	1176±421,5	p=0,6491

	ELTM	Controle (média)	p
Giro longo	1419±294,2	1522±257,8	p=0,4224
Giro curto posterior	926,2±252,2	889,6±205,5	p=0,5085
Giro curto médio	874,3±322	811,6±218,1	p=0,7121
Giro curto anterior	1207±333,3	1197±280,0	p=0,8882

Tabela 3. Volume dos giros insulares (direito e esquerdo) em mm³ o grupo controle e no grupo com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM)

Giros	Grupo	n	Média	DP	Mín - Máx	Mediana
Longo Posterior	Controle	58	481	299,5	77 – 1716	446,0
	ELTM	50	459	290	56 – 501	404,5
Longo Anterior	Controle	56	1073	253	355 – 1577	1086
	ELTM	46	1044	259	256 – 1545	1041
Curto Posterior	Controle	58	890	230	299 – 1484	876,5
	ELTM	50	926	252	288 – 1459	917,0
Curto Médio	Controle	58	812	251	276 – 1667	795,5
	ELTM	50	874	322	466 – 2146	791,5
Curto Anterior	Controle	58	1197	366	527 – 2458	1108
	ELTM	50	1207	333	341 – 1775	1249

DISCUSSÃO

De acordo com as recentes descobertas, é possível que a diminuição ocorra por atrofia de outras regiões temporolímbicas e frontais adjacentes à ínsula (Bernasconi, Duchesne et al. 2004). Alguns estudos apontam que nos pacientes cujo foco epileptogênico esteja situado a esquerda haveria uma relação de atrofia insular mais nítida que naqueles cujo foco está a direita, tal relação contudo não foi demonstrada no presente estudo, pois o volume médio das ínsulas esquerdas nos pacientes com ELTM esquerda foi 4365mm³, enquanto o volume da ínsula contralateral (direita) foi 4293mm³, (p=0,6361). A literatura atual aponta resultados conflitantes quanto a definição de quais estruturas estariam atrofiadas no curso da ELTM, bem como a quantificação desse processo uma vez presente, o qual é influenciado por fatores como a duração da ELTM (Bonilha, Rorden et al. 2006) e lateralidade do foco epileptogênico. Hoje processamento das imagens por RM é campo de intensas pesquisas, visto que vislumbram a possibilidade de identificação precoce de sutis alterações nos exames. Quanto à forma de processamento, comparações realizadas em estudos prévios demonstraram acurácia similar entre medidas manuais e segmentações automáticas/semi-automáticas (Brickman, Provenzano et al. 2012), de forma que a morfometria manual realizada no presente estudo permitiu a análise pormenorizada dessa área, fornecendo valores para cada giro insular.

CONCLUSÕES

Ao contrário do que se esperava, devido à estreita relação do lobo da ínsula com estruturas temporais, o presente estudo não evidenciou alterações significativas quando comparados os volumes das ínsulas ipsilaterais à lesão e os do lado oposto, bem como quando comparados aos volumes do grupo controle. Algumas limitações devem-se ao fato de não ter sido levado em conta o tempo de duração das crises, de forma que em posteriores estudos longitudinais capazes de associar o tempo de duração das crises com a volumetria insular, a atrofia extra-temporal pode, de fato ser indicada. A obtenção, dos valores específicos dos volumes por giros insulares representam nesse contexto uma referência para futuros estudos, nos quais outras variáveis tais como idade e tempo de duração das crises possam ser relacionadas também, bem como utilizando-se uma amostra mais expandida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Marcelo Moraes Valença pelas valiosas orientações; à professora Dra. Paula Rejane B. Diniz e aos órgãos de fomento PIBIC-CNPq por permitirem o acesso às atividades de iniciação científica tão valiosas para a formação dos discentes da UFPE.

REFERÊNCIAS

- Andrade-Valenca, L. P., M. M. Valenca, T. R. Velasco, C. G. Carlotti, Jr., J. A. Assirati, O. Y. Galvis-Alonso, L. Neder, F. Cendes and J. P. Leite (2008). "Mesial temporal lobe epilepsy: clinical and neuropathologic findings of familial and sporadic forms." *Epilepsia* **49**(6): 1046-1054.
- Bernasconi, N., S. Duchesne, A. Janke, J. Lerch, D. L. Collins and A. Bernasconi (2004). "Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy." *Neuroimage* **23**(2): 717-723.
- Bonilha, L., C. Rorden, S. Appenzeller, A. C. Coan, F. Cendes and L. M. Li (2006). "Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy." *Neuroimage* **32**(3): 1070-1079.
- Brickman, A. M., F. A. Provenzano, J. Muraskin, J. J. Manly, S. Blum, Z. Apa, Y. Stern, T. R. Brown, J. A. Luchsinger and R. Mayeux (2012). "Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident Alzheimer disease in the community." *Arch Neurol* **69**(12): 1621-1627.



Cassidy, R. M. and K. Gale (1998). "Mediodorsal thalamus plays a critical role in the development of limbic motor seizures." J Neurosci **18**(21): 9002-9009.