

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Divisão de Radiologia do Departamento de Clínica Médica

**ANÁLISE QUANTITATIVA DO VOLUME E DA
INTENSIDADE DE SINAL T2 DOS HIPOCAMPOS EM
PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL
OPERADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO
PRETO HCFMRP-USP**

Mestranda: Beatriz de Almeida Prado

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos.

Ribeirão Preto
2019

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Divisão de Radiologia do Departamento de Clínica Médica

**Análise quantitativa do volume e intensidade de sinal T2 dos hipocampos em
pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal operados no Hospital das Clínicas
de Ribeirão Preto - HCFMRP-USP**

Versão original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Mestranda: Beatriz de Almeida Prado

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Prado, Beatriz de Almeida

Análise quantitativa do volume e intensidade de sinal T2 dos hipocampos em pacientes com epilepsia do lobo temporal operados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto / Beatriz de Almeida Prado, 2019.

X f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos.

Palavras-chave: Epilepsia, Hipocampo, Volumetria, Ressonância Magnética, Esclerose Temporal Mesial

Nome: Prado, Beatriz de Almeida

Título: Análise quantitativa do volume e intensidade de sinal T2 dos hipocampos em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal operados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP-USP

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais José Carlos e Vânia, e aos meus irmãos José Luiz, Juliana e Renato, que tanto me incentivaram nesse projeto.

A meu mentor, Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos.

RESUMO

Prado, BA. Análise quantitativa do volume e intensidade de sinal T2 dos hipocampos em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal operados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP-USP [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2019.

OBJETIVO: Estimar quantitativamente o volume e intensidade de sinal T2 dos hipocampos de pacientes com ELT operados no HCFMRP-USP e comparar a acuidade diagnóstica em relação à análise qualitativa nos exames de Ressonância Magnética pré-operatórios.

MATERIAIS E MÉTODOS: Este foi um estudo retrospectivo, em uma mesma instituição, incluindo os pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico comprovado de esclerose hipocampal e que tiveram exame de RM realizado no período pré-operatório. Foram realizadas quantificações volumétricas dos hipocampos dos pacientes operados usando o software de imagem FreeSurfer, versão 6.0 (Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, Massachusetts, EUA), e após, realizado o índice de assimetria (IA) entre o lado alterado e o contralateral ($IA : (HA - HS / HA+HC)*100$), e comparado com o resultado de um grupo controle pareado para a idade e sexo. Em um segundo momento, foi quantificada a intensidade de sinal T2 a partir das imagens com contraste do tipo FLAIR, que foram co-registradas tridimensionalmente com imagens de T1 utilizando o método Affine com 12 graus de liberdade, e comparado com o lado contralateral.

RESULTADOS: 99 pacientes, sendo 46 (46,5%) do sexo masculino e 53 (53,5%) do sexo feminino, com idade média de 41,6 anos (20 - 64) anos foram analisados. O índice de assimetria médio dos hipocampos dos pacientes com epilepsia do lobo temporal identificado foi de , com desvio padrão de , e o do grupo controle de . A intensidade de sinal T2 dos hipocampos alterados foi de , com desvio padrão de e o do lado contralateral de , com desvio padrão de.

CONCLUSÃO: Houve diferença estatística nos valores de índice de assimetria dos pacientes com ELT em relação ao grupo controle saudável, bem como na análise da intensidade de sinal T2 em relação ao lado contralateral. A utilização destas ferramentas quantitativas deve auxiliar na acurácia diagnóstica da ressonância magnética em casos duvidosos na análise visual.

Palavras-chave: Epilepsia do lobo temporal; hipocampo; volumetria; intensidade de sinal; Imagem por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Prado, BA. Quantitative analysis of hippocampal volume and T2 signal intensity in patients with temporal mesial lobe epilepsy operated at Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto HCFMRP-USP [dissertation]. Ribeirão Preto: University of São Paulo; 2019.

PURPOSE: Estimate quantitatively the hippocampal volume and T2 signal intensity of in patients with temporal mesial lobe epilepsy operated at HCFMRP-USP and analysis of diagnostic accuracy compared to visual evaluation.

MATERIALS AND METHODS: This was a retrospective, single-intitution study, including patients with a proven clinic and histological diagnosis of hippocampal sclerosis and that underwent pre operatory brain MRI studies. Quantification of hippocampal volume was performed with FreeSurfer software, version 6.0 (Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, Massachusetts, EUA), and then calculated the asymmetry index (AI) between the altered hippocampus (AH) and the contralateral (CH) ($AI : (AH - CH / AH + CH) * 100$), and compared to results from a age and sex matched control group. In an second moment, T2 signal intensity was quantified from FLAIR sequences that were tridimensionally co-registered with T1W images using the Affine method with 12 degrees liberty, and compared to the contralateral hippocampus.

RESULTS: 99 patients, 46 women (46,5%) and 53 men (53,5%), with a mean age of 41,6 years (20 - 64) were analyzed. The hippocampal asymmetry index of patients with temporal mesial lobe epilepsy was of , with a standard deviation of , and of the control group was , with a standard deviation of . The T2 signal intensity of the hippocampal with sclerosis was of , with standard deviation of , and of the contralateral side of , with a standard deviation of .

CONCLUSION: There was a significant statistical difference of the Assymetry Index values between patients with TMLE and the matched control group. There was also significant statistical difference between the T2 signal intensity of the hippocampal with sclerosis and the contralateral. The use of these quantitative tools must aid the diagnostic accuracy or MRI in cases where the qualitative analysis was inconclusive.

Key-words: Temporal mesial lobe epilepsy; volumetry; T2 signal intensity; MRI.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -Gráfico com a distribuição dos índices de assimetria dos hipocampos no grupo controle e nos pacientes com ETM.....pg. 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Casos excluídos da amostra inicial para o estudo volumétrico.....	pg. 22
Tabela 2 - Casos excluídos da amostra inicial para análise da intensidade de sinal.....	pg.22
Tabela 3 - Descrição da análise da intensidade de sinal.....	pg.24
Tabela 4: Teste Wilcoxon para análise da intensidade de sinal.....	pg.24
Tabela 5: Pacientes com exames pré-operatórios não localizatórios.....	pg.25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RM	Ressonância Magnética
ETM	Esclerose temporal mesial
ELTM	Epilepsia do lobo temporal mesial
IA	Índice de Assimetria
HA	Hipocampo Alterado
HC	Hipocampo Contralateral
HD	Hipocampo Direito
HE	Hipocampo Esquerdo
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das Clínicas
PACS	<i>Picture and Archiving System</i>
CCIFM	Centro de Ciências da Imagem e Física Médica
IC	Intervalo de Confiança
RM	Ressonância magnética
USP	Universidade de São Paulo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
MRI	Magnetic Resonance Imaging
AI	Assimety Index
AH	Altered hippocampus
CH	Contralateral hippocampus
RH	Right hippocampus
LH	Left hippocampus
TMLE	Temporal Mesial Lobe Epilepsy
HS	Hippocampal sclerosis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	pg.12
2 OBJETIVOS	pg.15
2.1 Objetivo primário.....	pg.15
2.2 Objetivo secundário.....	pg.15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	pg.16
3.1 Tipo de estudo	pg.16
3.2 Local do estudo	pg.16
3.3 Comitê de Ética	pg.16
3.4 Coleta de dados	pg.16
3.5 Seleção dos pacientes e grupo controle.....	pg.16
3.6 Critérios de inclusão e exclusão	pg.16
<i>3.6.1 Critérios de inclusão</i>	<i>pg.17</i>
<i>3.6.2 Critérios de exclusão</i>	<i>pg.17</i>
3.7 Avaliação das imagens	pg.18
<i>3.7.1 Análise quantitativa.....</i>	<i>pg.18</i>
3.8 Análise estatística.....	pg.20
4 RESULTADOS	pg.21
5 DISCUSSÃO	pg.24
6 CONCLUSÃO	pg.26
7 BIBLIOGRAFIA	pg.27

1.INTRODUÇÃO

Epilepsia, por definição, é uma condição caracterizada por crises epiléticas recorrentes, resultantes de uma atividade elétrica anormal, que tem início súbito e acomete uma ou várias áreas do córtex cerebral. Essa anormalidade no sistema de neurotransmissão do sistema nervoso central se dá pelo estado de aumento de transmissão excitatória, pela diminuição da inibitória, ou ambas (1). Clinicamente é diagnosticada quando ocorrem pelo menos três crises recorrentes e pode ser resultante de diferentes tipos de processos patológicos encefálicos, incluindo alterações cerebrais estruturais ou funcionais decorrentes de traumas, tumores, disfunções metabólicas, infecções ou doenças vasculares. A sua causa pode não ser identificada, quando são denominadas idiopáticas. A repetição das crises é condição para a definição de epilepsia, devendo-se diferenciar esta das crises convulsivas isoladas, situacionais e únicas, que podem ser decorrentes de intoxicações e estados metabólicos alterados como hipoglicemia, hipóxia, hipertermia, etc.

A epilepsia afeta entre 1 a 2% da população geral (2). Sua prevalência mundial é de 0,7-0,8%, e é cumulativa durante a vida, afetando entre 50 a 100 em cada 100.000 pessoas por ano (3). Em países subdesenvolvidos essa incidência pode ser maior (4). Assim, a epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais freqüentes. Segundo os dados da OMS, a epilepsia representa a segunda maior causa de procura por centros de Saúde Mental, depois da depressão. A incidência é maior durante os primeiros meses de vida, reduz-se dramaticamente a partir do primeiro ano de vida, e volta a aumentar na idade avançada (5). Muitos estudos sugerem que os homens têm um risco aumentado para epilepsia e crises espontâneas quando comparados às mulheres, provavelmente relacionados a riscos maiores da população masculina (por exemplo: traumas cranianos, acidentes vasculares encefálicos e infecções do sistema nervoso central) (6).

Para evidenciar o impacto social e econômico da epilepsia, um estudo revelou que mais de 45.000 pacientes receberam drogas antiepiléticas somente na

Finlândia em 1995, e 5.000 a 6.000 destes eram crianças (7). A doença é na maioria das vezes, controlada com drogas anticonvulsivantes que diminuem a excitabilidade neuronal. Porém, o tratamento medicamentoso é ineficiente em aproximadamente 15% desses pacientes, ou seja, são refratários ao tratamento medicamentoso, o que torna esses pacientes potenciais candidatos ao tratamento cirúrgico. Grandes centros de epilepsia têm relatado uma taxa média de 60% de pacientes submetidos à cirurgia que ficaram livres das crises epiléticas.

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia parcial complexa e pode ocorrer com ou sem esclerose mesial temporal (EMT), que é a forma mais comum de epilepsia relacionada a uma localização. Embora a fisiopatologia exata de como e por que a EMT se desenvolve seja desconhecida, processos inflamatórios ou crises convulsivas prolongadas com dano hipocampal hipóxico-isquêmico são considerados os candidatos mais prováveis.

A EMT é caracterizada macroscopicamente por atrofia do hipocampo e das estruturas adjacentes. Cerca de 15 a 20% dos casos são bilaterais, mas geralmente assimétricos. É uma doença de crianças de mais idade e de adultos jovens, sem predileção por gênero.

A ressecção cirúrgica pode oferecer em média 2 anos de tempo livre de crises em 60-80% dos pacientes com ELT resistente à medicação (8), sendo uma opção de tratamento para pacientes refratários à terapia medicamentosa.

Embora a esclerose hipocampal (EH) seja o substrato patológico principal em pacientes com ELT, existem muitas outras causas e algumas pacientes, inclusive, apresentam exames de imagem normal e nenhum substrato patológico é encontrado em análises pós-cirúrgicas (9,10). EH pode ser detectada em exames de Ressonância Magnética (RM), e análises quantitativas podem aumentar a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico desta entidade (11,12).

Mesmo com os avanços das técnicas de RM nas últimas décadas, ainda não está claro o papel que as técnicas quantitativas exercem no diagnóstico de patologias hipocampais. A histopatologia da EH é caracterizada pela perda de neurônios específicos e pela reorganização sináptica das células remanescentes

(13) e, em exames de RM, é caracterizada pela redução volumétrica e pelo aumento de sinal nas imagens ponderadas em T2 (14,15).

A quantificação do volume do hipocampo tem vantagens sobre a análise visual na detecção de alterações sutis e bilaterais dos hipocampos (10,16), apresentando boas correlações com os achados histopatológicos (12). A volumetria do hipocampo por segmentação manual tem uso limitado na prática clínica por consumir muito tempo do avaliador e por ser avaliador-dependente. As análises automatizadas têm se mostrado promissoras, porém ainda há poucos estudos comprovando a sua eficácia.

No nosso estudo, o objetivo foi avaliar se a quantificação do volume hipocampal em exames de RM realizado em aparelho de 3T tem maior acurácia em determinar sinais de EH do que a análise visual por especialistas. Nossa hipótese é a de que, apesar do estudo de exames realizado em aparelhos de alto campo realizados em aparelhos de alto campo e com protocolos específicos para a avaliação de pacientes com epilepsia, o uso de técnicas quantitativas para volume e intensidade de sinal pode aumentar a detecção de EH em pacientes com exames de imagem normais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

2.1.1: Determinar o índice de assimetria do volume dos hipocampos em pacientes com ELT e de pacientes em um grupo controle pareado para idade e sexo, e determinar se há diferença estatística;

2.1.2: Quantificar a intensidade de sinal FLAIR dos hipocampos com esclerose e comparar com o lado contralateral, e determinar se há diferença estatística;

2.2 Objetivos secundários

Verificar nos casos de exames de RM pré-operatórios em que não houve diagnóstico de EH, se o uso do IA e da quantificação da intensidade de sinal poderia auxiliar no diagnóstico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, realizado em uma única instituição.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). O estudo foi conduzido em um hospital terciário, referência regional e nacional para cirurgia de epilepsia.

3.3 Comitê de Ética

O presente trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética do HCFMRP-USP com o título: “Análise quantitativa do volume e intensidade de sinal T2 dos hipocampos em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal operados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP-USP”, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por se tratar de estudo retrospectivo.

3.4 Coleta de dados

Os dados clínicos e histopatológicos foram colhidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares e via revisão do prontuário por médico radiologista em treinamento. As imagens de ressonância magnética foram obtidas a partir do PACS (*Picture and Archiving System*) do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), onde estão armazenadas.

3.5 Seleção dos pacientes

3.5.1 Levantamento dos últimos 100 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para epilepsia com amigdalohipocampectomia no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, de 2013 a 2017.

-Análise crítica dos resultados para eliminar dados espúrios, incluindo duplicações, casos com diagnóstico equivocado, etc.

3.5.2. Avaliação os resultados de anatomopatológico dos hipocampos dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico por meio de revisão em prontuário eletrônico para confirmação do diagnóstico de Esclerose Mesial Temporal. Foram excluídos os pacientes com neoplasias, displasias corticais ou outros achados isolados, ou em associação com EMT.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados, no total, 9 pacientes para o estudo volumétrico, sendo 1 por não apresentar exame de imagem pré-operatório disponível para análise, e 8 por apresentarem patologia bilateral no exame pré-operatório. Para a análise da intensidade de sinal, foram excluídos no total 26 pacientes, 1 por não apresentar exame de imagem pré-operatório, 8 por apresentarem doença bilateral no exame pré-operatório e 17 por terem realizado exame de RM com protocolo de aquisição de imagem FLAIR não padronizados.

3.5.3. Foi selecionado um grupo controle constituído de 91 pacientes pareados em idade e sexo para comparação dos Índices de Assimetria dos volumes dos hipocampos a partir do banco de dados NKI-RS database (Nathan Kline Institute - Rockland Sample).

3.6 Critérios de inclusão e exclusão

3.6.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- a) Ter diagnóstico confirmado de esclerose hipocampal após análise histopatológica de peça cirúrgica;
- b) Ter realizado exame de ressonância magnética para avaliação pré-cirúrgica na nossa instituição no PACS do CCIFM;

3.6.2 Critérios de exclusão

3.6.2.1. Os critérios de exclusão para a análise volumétrica foram:

- a) Exames de qualidade técnica ruim ou que tenham sido realizados com protocolos de aquisição não padronizados;
- a) Pacientes com diagnóstico por imagem de EMT bilateral ou com outras patologias associadas, sendo um exemplo a displasia cortical.

3.7 Análise das imagens

Os exames de RM foram realizados Achieva 3,0 Tesla, Philips Healthcare (Best, Holanda), na divisão de Radiologia do HCFMRP-USP;

Os protocolos adotados incluíam sequências T1 volumétrico, FLAIR volumétrico com TR de na ponderação T2. As imagens são transferidas para um servidor de armazenamento e distribuição de imagens e analisadas em estação de trabalho dedicada.

As imagens de RM foram analisadas por especialistas e foram classificadas em normais ou com achados de EH. Os achados clássicos de EH foram redução do volume e perda da arquitetura habitual do hipocampo observado em imagens ponderadas em T1 e aumento da intensidade de sinal observada em imagens

ponderadas em T2. As imagens foram analisadas tendo em vista os achados eletroencefalográficos de cada paciente.

3.7.1 Análise quantitativa.

Para todos os pacientes foi realizada a análise das sequências T1 volumétrica e FLAIR. As medidas volumétricas do hipocampo foram obtidas usando o software de imagem FreeSurfer, versão 6.0 (Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, Massachusetts, EUA). Este software classifica cada voxel com um rótulo neuroanatômico baseado em informações probabilísticas estimadas automaticamente e com precisão comparável à rotulagem manual. As imagens com contraste do tipo FLAIR foram co-registradas tridimensionalmente com imagens de T1 utilizando o método Affine com 12 graus de liberdade. Todos os co-registros foram checados duplamente por inspeção visual e não foi encontrado erro de registro. Os valores médios de intensidade de sinal nos hipocampus direito e esquerdo foram quantificados por esse método.

Para o cálculo do índice de assimetria dos pacientes com ETM, foram utilizados os valores normalizados obtidos pelo software FreeSurfer, sendo utilizada a seguinte fórmula:

$$IA = (HA - HC) * 100 / HA + HC.$$

Para o cálculo do índice de assimetria dos pacientes do grupo controle, foi utilizada a seguinte fórmula, também utilizando de valores normalizados:

$$IA = (HD - HE) * 100 / HD + HE.$$

3.8 Análise estatística

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas).

Para a comparação dos grupos em relação ao índice de assimetria, foi proposto o teste t-Student.

Para as comparações dos lados contralateral e alterado em relação a intensidade de sinal foi proposto o teste de Wilcoxon. Tal teste utiliza a técnica não paramétrica para comparar dois grupos pareados (amostras dependentes). Sendo assim, ela não requer suposições quanto à distribuição dos dados.

O gráfico apresentado foi feito com o auxílio do software R, versão 3.4.1 e as análises, através do SAS 9.2.

Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS:

Foi realizado estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP-USP) com pacientes com diagnóstico clínico e eletrofisiológico de epilepsia do lobo temporal de acordo com os critérios da International League Against Epilepsy (ILAE) (17) submetidos ao tratamento cirúrgico.

Foram incluídos no projeto os 100 últimos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de epilepsia do lobo temporal com amigdalohipocampectomia no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, selecionados a partir de banco de dados do hospital. Destes, foram excluídos 9 pacientes para o estudo volumétrico (1 por não apresentar exame pré-operatório para análise e 8 por apresentarem patologia bilateral no exame pré-operatório), e 26 pacientes para a análise da intensidade de sinal (1 por não haver exame pré operatório para análise, 8 por apresentarem patologia bilateral no exame pré-operatório e 17 por terem realizado exame de RM com protocolo de aquisição de imagem FLAIR não padronizados).

Casos excluídos da amostra inicial para o estudo volumétrico	Quantidade de pacientes
Exame pré-operatório não disponível	1
Patologia bilateral	8

Tabela 1: Casos excluídos da amostra inicial para o estudo volumétrico

Casos excluídos da amostra inicial para a análise da intensidade de sinal	Quantidade de pacientes
Exame pré-operatório não disponível	1
Patologia bilateral	8
Exame com protocolo não padronizado	17

Tabela 2: Casos excluídos da amostra inicial para análise da intensidade de sinal

Todos os pacientes do grupo final foram submetidos à exames pré-operatórios de Ressonância Magnética em aparelho Philips Achieva de 3,0 T, com aquisições volumétricas ponderadas em T1 e FLAIR (TR 11000, TE 125 ms, matrix 200 X 176, FOV 1802 x 180).

A amostra final de pacientes para análise volumétrica constituiu de 91 pacientes, sendo 47 do sexo feminino (51,65%) e 44 do sexo masculino (48,35%). A idade média dos pacientes foi de 41,66 anos, variando entre 20 a 64 anos. Destes, 42 apresentavam esclerose hipocampal à direita (46,15%) e 49 à esquerda (53,85%). O valor médio do Índice de Assimetria dos pacientes operados foi de -15,95, com desvio padrão de 6,83, e o do grupo controle foi de -1,03, com desvio padrão de 3,08.

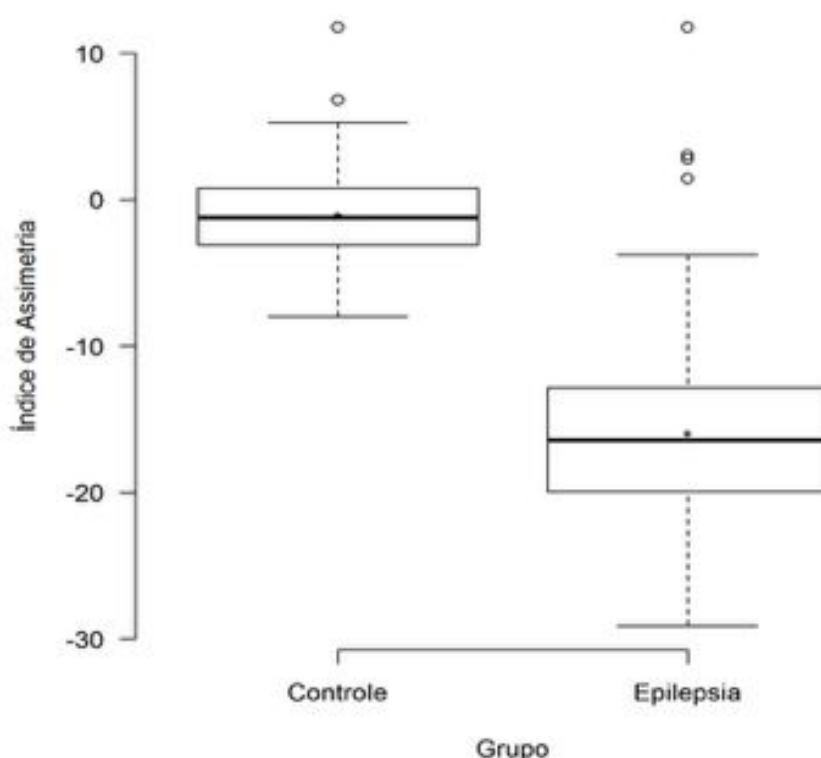


Gráfico 1: Distribuição dos índices de assimetria dos hipocampos no grupo controle e nos pacientes com ETM.

Quanto à análise da intensidade de sinal, foram avaliados 74 pacientes, sendo 40 do sexo feminino (54,05%) e 34 do sexo masculino (45,95%). A idade média dos pacientes foi de 42,31 anos, variando entre 20 e 64 anos. Destes, 31 apresentavam esclerose hipocampal à direita (41,89%) e 43 à esquerda (58,11%). A intensidade de sinal média dos hipocampos com esclerose foi de 51110,27, com desvio padrão de 249473,72 e dos hipocampos contralaterais de 50189,93, com desvio padrão de 243448,60.

A análise quantitativa, a partir do teste não paramétrico de Wilcoxon, evidenciou que a maior parte dos pacientes com ELT apresenta intensidade de sinal maior no hipocampo com esclerose do que no contralateral, com $p = 0,04$ (tabela 3). Houve alguns pacientes, no entanto, com intensidade de sinal menor no hipocampo com ELT.

Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Hipocampo Alterado (HA)	74	51110,27	249473,72	4672,00	9620,50	2096751,00
Hipocampo Contralateral (HC)	74	50189,93	243448,60	4413,00	9417,00	2043973,00
Diferença (HA - HC)	74	920,34	6169,24	-1178,00	63,00	52778,00

Tabela 3: Descrição da análise da intensidade de sinal.

Comparação do hipocampo	n	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Valor-p*
Dif (Alterado -)	74	-1178	-154	63	511	52778	52778

Contralaterar l)							
---------------------	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 4: Teste Wilcoxon para análise da intensidade de sinal

5. DISCUSSÃO:

Em pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária ao tratamento medicamentoso, o tratamento cirúrgico tem se mostrado a melhor opção para o controle das crises, especialmente quando achados de esclerose hipocampal estão presentes no exame de Ressonância Magnética (18). Embora na maior parte dos casos o exame de RM seja suficiente para a detecção de EH, sinais sutis de EH em casos iniciais podem passar despercebidos (19).

Para facilitar a interpretação clínica, métodos volumétricos quantitativos foram desenvolvidos e têm demonstrado boa correlação com a segmentação manual dos hipocampos e com a avaliação histológica de perda neuronal (20). Assim, supõe-se que a análise volumétrica do hipocampo seja um bom marcador para a presença e severidade de EH.

Nós mostramos que houve diferença significativa dos índices de assimetria dos hipocampos nos pacientes com EH comparativamente ao grupo controle, confirmando que a volumetria foi capaz de evidenciar a perda volumétrica dos hipocampos com EH. Assim, sugerimos que este método pode ser utilizado como complementar à análise visual, especialmente em casos iniciais, com perda sutil do volume do hipocampo, em casos de esclerose hipocampal bilateral e naqueles locais em que não há especialistas em epilepsia para avaliação das imagens.

Houve ainda diferença significativa quanto à análise da intensidade de sinal dos hipocampos com EH em relação ao lado contralateral nos pacientes com ELT, podendo este ser um método adicional nos casos duvidosos.

No nosso estudo, havia dois pacientes que não apresentavam sinais de EH no exame pré-operatório:

	Idade	Sexo	Lateralidade	Índice de Assimetria	Intensidade de sinal HA	Intensidade de sinal HC
Paciente A	40	Masculino	Direita	1,439249533	*	*

Paciente B	54	Masculino	Esquerda	3,030098968	9.335	9.230
------------	----	-----------	----------	-------------	-------	-------

Tabela 5: pacientes com exames pré-operatórios não localizatórios

*Paciente A excluído da análise para cálculo da intensidade de sinal.

Ao analisar os índices de assimetria destes pacientes, observamos que se assemelham ao do grupo controle, confirmando serem casos de difícil diagnóstico. No entanto, representam apenas 2,1% do total de pacientes que foram incluídos no estudo.

Um dos pacientes foi excluído da análise de intensidade de sinal dos hipocampus por ter realizado exame com sequência FLAIR com TE e TR não padronizados. O paciente avaliado apresentava intensidade de sinal do hipocampo com esclerose maior que o contralateral, o que poderia ter sido interpretado como um indicativo de EH inicial.

Nossos pacientes foram selecionados a partir de um centro terciário de tratamento de Epilepsia, e todos submetidos ao tratamento cirúrgico, sendo casos complexos e de difícil tratamento. Assim, devemos esperar que haja uma super-estimação dos índices de Assimetria e dos valores de intensidade de sinal, já que não incluímos dados de pacientes com casos iniciais de EH.

6. CONCLUSÃO:

Nosso estudo mostrou que a análise quantitativa dos índices de assimetria dos volumes dos hipocampos dos pacientes com ELT tem diferença estatística significativa do índice de assimetria da população normal, podendo ser um indicador válido para o diagnóstico por imagem em alguns casos duvidosos, nos quais a análise visual foi duvidosa.

A análise quantitativa da intensidade de sinal também evidenciou que há diferença entre o hipocampo alterado e o contralateral, sendo maior no primeiro, e também pode ser usada para auxiliar no diagnóstico de EMT.

8. BIBLIOGRAFIA

- (1) Engel, J., Jr., R. Bandler, et al. (1985). "Modification of emotional expression induced by clinical and experimental epileptic disturbances." *Int J Neurol* 19-20: 21-9.
- (2) Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1996). "Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota." *Mayo Clin Proc* 71(6): 576-86.
- (3) Shorvon, S. D. (1996). "The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy." *Epilepsia* 37 Suppl 2: S1-S3.
- (4) Shamansky, S. L. and G. H. Glaser (1979). "Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the New Haven area: an epidemiologic study." *Epilepsia* 20(5): 457-74.
- (5) Hauser, W. A., S. S. Rich, et al. (1998). "Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures." *N Engl J Med* 338(7): 429-34.
- (6) French, J. A., P. D. Williamson, et al. (1993). "Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination." *Ann Neurol* 34(6): 774-80.
- (7) Keranen T, Riekkinen PJ, Sillanpaa M. (1989). Incidence and prevalence of epilepsy in adults in Eastern Finland. *Epilepsia* 30:413–421.
- (8) Jerome Engel, Jr (1993). Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Oct; 51(10): 1978–1986.
- (9) Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141–50.
- (10) Van Paesschen W, Connelly A, King MD, et al. The spectrum of hippocampal sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1997;41:41–51
- (11) Cendes F, Leproux F, Melanson D, et al. MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:206 –10
- (12) Van Paesschen W, Sisodiya S, Connelly A, et al. Quantitative hippocampal MRI

and intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995;45:2233– 40

- (13) Sloviter RS. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol* 2005;328:143–53
- (14) Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990;40:1869–75
- (15) Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991;29:175– 82
- (16) Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:719 –25
- (17) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389 –99
- (18) Sisodiya SM, Moran N, Free SL, et al. Correlation of widespread preoperative magnetic resonance imaging changes with unsuccessful surgery for hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1997;41(4):490–496
- (19) Reutens DC, Stevens JM, Kingsley D, et al. Reliability of visual inspection for detection of volumetric hippocampal asymmetry. *Neuroradiology* 1996;38(3):221–225
- (20) Hammers A, Heckemann R, Koepp MJ, et al. Automatic detection and quantification of hippocampal atrophy on MRI in temporal lobe epilepsy: a proof-of-principle study. *Neuroimage* 2007;36(1):38–47