

Persistência de imagem de hiperintensidade no hipocampo após episódio de amnésia global transitória

Persistence of hyperintensity image in the hippocampus after an episode of transient global amnesia

Antonio Luiz dos Santos Werneck Neto¹, Tamara Checcacci²

RESUMO

A patogenia da amnésia global transitória (AGT) continua obscura. Estudos recentes demonstraram que, em alguns pacientes, a sequência de difusão (DWI) da ressonância magnética pode revelar a presença de sinal pequeno e pontual hipersinal no hipocampo, após a fase aguda do episódio. Esse sinal é principalmente visualizado nas primeiras 6 horas do início do evento, sendo 114 horas o tempo máximo que foi registrado até o momento. Estamos apresentando um caso em que essa imagem persistiu por 11 dias após o episódio. Discutem-se as conhecidas causas, as teorias da patogenia da AGT e a possível conexão entre um efeito vascular e a depressão alastrante, como relatada na enxaqueca com aura.

Palavras-chave: Amnésia global transitória, hiperintensidade no hipocampo, depressão alastrante, migrânea.

ABSTRACT

The pathogenesis of transient global amnesia (TGA) remains obscure. Recent studies revealed that small and punctate signal on diffusion-weighted imaging (DWI) in the hippocampus after the post-acute phase. This signal is mainly seen in the first 6 hours of the onset of the event, and so far the maximum time registered was 114 hours. We present one case where this image persisted for 11 days after the episode. Known causes, theories on pathogenesis of TGA and a possible relation between a vascular mechanism and the spreading depression, as reported in migraine with aura, are discussed.

Keywords: Transient global amnesia, hippocampal hyperintensity, spreading depression, migraine.

Hospital da Lagoa, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

¹ Doutor em Neurologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

² Médica do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

INTRODUÇÃO

A denominação “*ictus amnésique*” foi utilizada por Benon, em 1909, para a descrição de quatro pacientes que apresentaram “um estado psicopatológico orgânico com início abrupto e de curta duração, que se caracteriza por amnésia anterógrada difusa”.¹ Em 1958, Charles Miller Fisher e Raymond Adams relataram casos semelhantes e nomearam essa síndrome de amnésia global transitória (AGT).² Aproximadamente seis anos mais tarde, o quadro clínico foi aperfeiçoado por esses autores, ao relatarem que um sintoma constante nessa síndrome é a grande dificuldade na programação da memória recente.³

A AGT é uma enigmática e fascinante síndrome que se caracteriza pela perda transitória das memórias anterógrada e retrógrada, sem que haja envolvimento de outras funções cognitivas como apraxia, agnosia e perda de funções executivas. Geralmente ocorre entre os 40 e 60 anos, tendo a incidência de 30 casos/100.000 por ano.⁴ Hodges e Warlow⁵ acompanharam 153 pacientes com essa síndrome e estabeleceram um critério clínico que seria fundamental para o diagnóstico: (1) As crises devem ser testemunhadas por um observador capaz; (2) Torna-se necessário que apresentem amnésia anterógrada e retrógrada; (3) O indivíduo deve estar desperto e preservar o seu reconhecimento pessoal; (4) Não pode haver qualquer outro sinal ou sintoma de origem neurológica; (5) Não podem ocorrer fenômenos epiléticos; (6) A crise deve ser resolvida espontaneamente em no máximo 24 horas; (7) Os pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) recente ou que estiveram em tratamento de epilepsia até dois anos antes da crise constituem critério de exclusão.

A etiologia ainda é desconhecida. As áreas envolvidas dependem, principalmente, de conexões entre o hipocampo, a amígdala, o corpo mamilar, o tálamo dorso-medial, o giro cingulado, o córtex pré-frontal e o córtex de associação. Alguns fatores precipitantes para a AGT, como exercício físico e ansiedade, podem estar relacionados com o início dos episódios. É possível que nessas situações a fisiopatologia relacionada aos mecanismos desencadeadores da AGT dependa, ao menos parcialmente, de estase venosa intracraniana.⁶

RELATO DE CASO

Mulher de 67 anos, médica, que se encontrava em tratamento de hipertensão arterial e hipotireoidismo,

iniciou de modo súbito um diálogo com seu marido em que dizia não se lembrar de ter um compromisso social previamente agendado para o dia seguinte. Em seguida, mostrou-se bastante ansiosa, pedindo repetidamente que ele a informasse sobre o local e a hora em que esse evento iria ocorrer. Embora preservasse o seu reconhecimento próprio, demonstrava não saber o que estava fazendo em sua própria residência naquele momento. Após ficar por cerca de 5 horas nesse estado, a paciente foi lentamente recuperando a sua orientação temporal, no entanto apresentava alguma dificuldade para lembrar-se dos fatos que haviam ocorrido antes do episódio. O restante do exame neurológico era normal. Quando se tornou assintomática, não se lembrava do que havia se passado em qualquer momento do período de amnésia. Dois dias depois a paciente foi submetida a eletroencefalograma, com resultado normal. A ressonância magnética (RM) de 1,5 tesla, com a espessura de 5 mm e b = 1.000 (s/mm²), foi realizada 11 dias após o episódio e demonstrou a presença de um foco de restrição à difusão na porção anterior do hipocampo direito (Figura 1). Uma angiorressonância magnética (com fase venosa também) feita após o período de 25 dias em relação ao primeiro exame, incluindo a sequência com FLAIR, mostrou, ainda, persistência da imagem anterior.

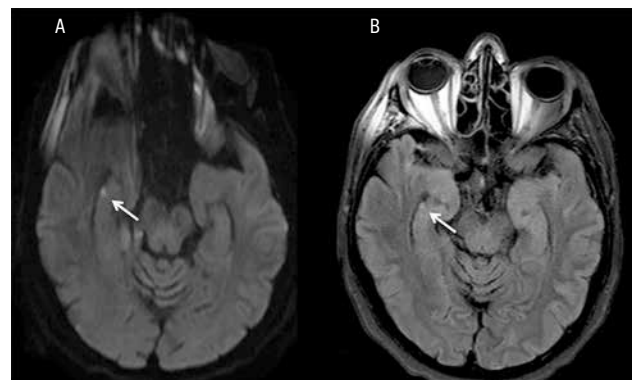


Figura 1. Exame de RM: (A) imagem de hiperintensidade em DWI com restrição à difusão (seta); (B) imagem de hiperintensidade em FLAIR (seta).

DISCUSSÃO

Na RM, o deslocamento de moléculas de água no espaço intersticial pode ser avaliado pela sequência de difusão DWI e constitui-se no melhor critério para a investigação das alterações que ocorrem no hipocampo de pacientes com AGT. As anormalidades de sinal que são obtidas parecem ser provocadas por redução

da difusão da água intersticial, o que sugere que ocorre edema citotóxico logo após o início do evento.

O primeiro estudo que utilizou a técnica DWI em AGT foi feito, em 1998, por Strupp *et al.*⁷ Esses autores relataram a presença de hiperintensidade no hipocampo esquerdo em sete de um total de 10 pacientes com AGT. Em três desses indivíduos, a imagem foi registrada em ambos os hemisférios. Outros estudos recentes realizados com essa sequência também demonstraram a presença de áreas de hiperintensidade em um, ou em ambos os hipocampos.⁸

Para o nosso conhecimento, não há registro desse tipo de imagem no hipocampo 11 dias após a ocorrência de AGT. Na maioria dos relatos, essa observação foi identificada nas primeiras 6 horas após o início do evento. O tempo máximo descrito até agora foi de 144 horas, tendo-se como o ideal que a janela de observação seja de 48 a 72 horas.⁷ O estudo mais abrangente sobre RM em AGT foi realizado em 203 pacientes durante o período de sete anos.⁹ As imagens de hipofunção no hipocampo apareceram somente nas primeiras 6 horas em 16 pacientes, o que correspondia a 7,8% da amostra. Acrescente-se que o quadro clínico desses indivíduos era indiferenciado daqueles que não tinham essa característica patológica na RM. No entanto, a RM de 3 tesla obteve sensibilidade de 11/32 em relação à de 0/32, que foi observada na de 1,5 tesla.¹⁰ Também Bartsch *et al.*¹¹ investigaram, por meio da RM de 3 tesla, a presença de lesões de hiperintensidade na sequência DWI no hipocampo, mais especificamente na área CA-1 (setor de Sommer) do hipocampo, de 41 pacientes que haviam apresentado AGT. Em 29 desses indivíduos, as imagens persistiram no máximo até 48 horas após o episódio. A mesma avaliação foi feita seis meses após, sem se encontrar qualquer tipo de alteração patológica na RM.

A natureza das alterações descritas na RM durante ou após a AGT ainda é desconhecida. No caso da paciente relatada neste artigo, a persistência da imagem de hiperintensidade no hipocampo após 11 dias de ocorrência da AGT poderia ter como causa algum fator de risco vascular. De modo geral, em seguida aos episódios vasculares obstrutivos, a resultante patogênica cursa inicialmente com edema citotóxico, seguido de edema vasogênico e gliose reacional. Esses fatores podem conduzir à sequela parenquimatosa, que poderia ser visualizada por mais de 10 dias, ou até mesmo definitivamente, no exame de imagem. No entanto, as alterações de sinal

em DWI não são específicas para a isquemia cerebral, tendo sido registradas na depressão alastrante (DA) de Leão, o fenômeno de despolarização negativa que acompanha a fisiopatologia da enxaqueca com aura.¹² Acresce-se que essas imagens pouco auxiliam no diagnóstico diferencial entre disfunção neuronal e isquemia, já que esse tipo de alteração funcional no campo magnético pode ocorrer em ambas as patologias.⁷ Além disso, excetuando-se os ataques isquêmicos transitórios, que apresentam clínica variada, o desaparecimento precoce dessas imagens não é sugestivo de processo isquêmico.

A diminuição de atividade no hipocampo durante a AGT pode representar disfunção de origem tanto celular como vascular. Strupp *et al.*⁷ postularam que, no que se refere à hipótese celular, o aparecimento de áreas de hiperintensidade no córtex mesial temporal estaria associado à DA. Favorecendo essa hipótese, os autores citam quatro fatores: (1) A prevalência de enxaqueca na AGT é de 25%, portanto superior à que é encontrada em estudos caso-controles na comparação dessa doença com outras. (2) As alterações no fluxo sanguíneo regional surgem tanto na enxaqueca como na AGT. (3) A DA pode ser evocada no hipocampo de seres humanos.¹³ (4) Como consequência da DA, o potássio extracelular e o cálcio intracelular aumentam os seus teores dentro da célula, o que conduz à despolarização neuronal, ao edema celular e à redução do espaço intersticial.¹⁴ Durante a fase de repolarização desse fenômeno, a compensação para normalizar essas alterações é realizada mediante o aumento da gliconeogênese e do fluxo sanguíneo. Pode-se especular que esses seriam os fatores responsáveis pelas imagens de redução da difusão da água intersticial e de edema celular secundário, que são encontradas na RM da AGT.

As disfunções circulatórias que ocorrem na enxaqueca também poderiam associar-se ao mecanismo da AGT. Sabe-se que, do mesmo modo que na enxaqueca, existem relatos de famílias afetadas por AGT, o que sugere a existência de algum fator genético na origem dessa síndrome.¹⁵ Talvez a especificidade genética no desenvolvimento de células vasculares, e/ou parenquimatosas, em pacientes que apresentaram AGT venha a comportar-se como fator de risco para os tornarem mais vulneráveis às variações de aporte sanguíneo ao hipocampo. Essa especificidade poderia melhor explicar o modo atípico de envolvimento clínico vascular na AGT. A presença repetida de um

único sintoma neurológico, como a amnésia, não é um achado usual encontrado no quadro clínico de pacientes vítimas de acidentes cerebrovasculares, ou ainda de ataques isquêmicos transitórios. Também o intervalo de tempo registrado durante as crises não é o comumente encontrado nos acidentes vasculares cerebrais. Além desses aspectos, a ausência de outros sinais focais de doença vascular cerebral aguda acompanhando o quadro clínico da AGT também não a classifica como entidade vascular especial. Em um estudo caso-controle realizado com 64 pacientes, não foi encontrado índice maior de risco cardiovascular entre pacientes com AGT, e ainda, no acompanhamento desses casos, não havia história posterior de acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório ou infarto agudo do miocárdio.¹⁶

Por outro lado, o mecanismo relacionado à DA pode aumentar a vulnerabilidade vascular, fato que conduz ao maior risco de acidente vascular cerebral em indivíduos com enxaqueca. Algumas pesquisas demonstraram que a enxaqueca é um fator independente que pode dobrar o risco de acidente vascular cerebral, tanto isquêmico como hemorrágico.¹⁷ Esse fator de risco dependeria de condições genéticas, entre elas o polimorfismo das enzimas hidrofolato redutase ou do gene conversor de angiotensina.¹⁸

Sabe-se que a obstrução por microêmbolos de pequenas artérias pode induzir ao aparecimento de DA em roedores.¹⁹ Durante a DA, há quebra transitória do gradiente de íons, perda da atividade elétrica, edema celular e distorção de dendritos. Como consequência da autonomia circulatória cerebral, há hiperemia por cerca de 2 minutos nessa região, seguida de hipovolemia com duração de aproximadamente 2 horas. Nessa fase de hipovolemia, as respostas vasculares encontram-se atenuadas.²⁰

A DA ocorre mais precisamente na zona de penumbra durante um acidente vascular cerebral isquêmico. Surto de DA foram observados em 88% de pacientes que tiveram acidente vascular cerebral de grande intensidade.²¹ Trata-se de uma onda de grande despolarização da neuroglia, que representa o resultado de uma descarga hipersincrônica por conta de distúrbio do sistema Na⁺/K⁺-ATPase, o que determina aumento do fluxo de cátions para dentro e para fora da célula. No início da isquemia, a diminuição da atividade da Na⁺/K⁺-ATPase provoca aumento do K⁺ extracelular até desencadear a DA.

Em seguida, a DA estimula o consumo de glicose e oxigênio, fato que agrava a perfusão tecidual por determinar vasoconstrição secundária. Depois de uma redução de 60% no fluxo sanguíneo, esse fenômeno ainda pode permanecer por vários dias,^{22,23} o que poderia explicar a permanência do sinal na sequência DWI por 11 dias nessa paciente.

Talvez essa simultaneidade de fatores vasculares e celulares na gênese da crise possa explicar melhor o fenômeno da AGT. A vascularização do hipocampo depende dos vasos que se originam da artéria cerebral posterior e da artéria coróideia anterior, vasos que se encontram no interior das cisternas ambiens e crural. A cisterna ambiens contém os segmentos proximais da artéria cerebral posterior e os vasos coróideos posteriores, enquanto na cisterna crural encontra-se a artéria coróideia anterior. A principal área irrigada por essas artérias é o setor CA1, ou de Sommer, do corno de Ammon, local onde os neurônios aí situados estão envolvidos no processo de consolidação da memória. O interesse específico desses neurônios para a hipótese vascular está relacionado com o fato de eles se comportarem como células muito sensíveis a fenômenos isquêmicos e à hipóxia, esta por sua vez dependente da via apoptose induzida pelos canais de cálcio.^{24,25}

Estudos com RM funcional sobre a neuroanatomia da AGT evidenciaram que há envolvimento de áreas relacionadas com o circuito da memória, principalmente o giro cingulado, o lobo temporal, o tálamo e o hipocampo.²⁶ A AGT depende substancialmente da disfunção de neurônios do setor CA-1 do corno de Ammon da área hipocampal.⁸ Em modelos de animais, foi evidenciado que os neurônios de glutamato dessa área têm a sua liberação e captação alteradas em situações de estresse.²⁷ Bartsch *et al.*¹¹ sugerem que situações de ansiedade e de homeostase metabólica, quando associadas à plasticidade sináptica, seriam capazes de influenciar essa área, tendo, por esse motivo, efetiva participação nos episódios de AGT.

Nakada *et al.*²⁸ demonstraram que pacientes com AGT comparados com controles apresentam maior número de cavidades na vizinhança do setor CA-1 ou, mais precisamente, no sulco vestigial do hipocampo. Essas alterações sugerem que, após os episódios de AGT, há perda neuronal nessa região, um fato que abre a possibilidade de que essas cavidades já existiam antes de o episódio ocorrer, transformando-as em fator de risco para a ocorrência da AGT. Um estudo após a morte demonstrou que a disfunção desses

neurônios é responsável por estados amnésicos.²⁹ Portanto, parece lógico que os neurônios dessa área do hipocampo aumentem o seu conteúdo de glutamato quando são submetidos a regime de hipóxia. Como consequência, haveria uma cascata que seria formada pela entrada intracelular excessiva de cálcio, apoptose e lise celular, fatores que se comportariam como determinantes para a etiologia do quadro clínico da AGT.

Esse estudo mostrou que o déficit transitório da memória que ocorre na AGT pode provocar déficit, pelo menos subclínico, dos neurônios da área CA-1 do hipocampo por alguns dias. Um estudo recente demonstrou que a utilização da espessura de 3 mm tornaria mais sensível a identificação da imagem de hiperintensidade no hipocampo em pacientes com AGT.³⁰ Parece então possível conjecturar que a perda inicial da função desses neurônios, associada à DA e a mecanismos isquêmicos tardios, seria capaz de provocar a preservação de imagem de restrição à difusão na RM, após a crise de AGT. As evidências de haver envolvimento celular prévio com alguns típicos fatores de risco que antecedem os episódios sugerem que a etiologia dessa síndrome não deve ser exclusivamente vascular, mas também celular.

Conflito de interesses

Os autores assumem que não há conflito de interesses e financiadores.

REFERÊNCIAS

- Benon R. Les ictus amnésiques dans les demences "organiques". *Ann Med Psychol.* 1909;67:2007-19.
- Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Assoc.* 1958;83:143-6.
- Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand.* 1964;40(Suppl 9):1-83.
- Zorzon M, Antonutti L, Masé EJ, et al. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke.* 1995;26(9):1536-42.
- Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient global amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1990;53:834-843.
- Schrieber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. Internal jugular vein incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2005;76(4):509-13.
- Strupp M, Brüning R, Wu RH, et al. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 to 10 patients. *Ann Neurol.* 1998;43(2):164-70.
- Enzinger C, Thimary F, Kapeller P, et al. Transient global amnesia: diffusion weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008;39(8):2219-25.
- Ahn S, Kim W, LeeYS, et al. Transient global amnesia: seven years of experience with diffusion-weighted imaging in an emergency department. *Eur Neurol.* 2011;65(3):123-8.
- Lee SY, Kim WJ, Suh SH, Oh SH, Lee KY. Higher lesion detection by 3,0 T MRI in patients with transient global amnesia. *Yonsei Med J.* 2009;50(2):211-4.
- Bartsch T, Alfke K, Stingele R, et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain.* 2006;129(11):2874-88.
- Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:359-90.
- Sramka M, Brobek G, Bures J, Nadvornik P. Functional ablation by surgery by spreading depression: possible use in stereotaxic neurosurgery. *Appl Neurophysiol.* 1977;40(1):48-61.
- Jing J, Aitken PG, Somjen GG. Interstitial volume changes during spreading depression (SD) and SD-like hypoxic depolarization in hippocampal tissue slices. *J Neurophysiol.* 1994;71(6):2548-51.
- Davies RR, Larner AJ. Familial transient global amnesia. *Case Rep Neurol.* 2012;4(3):236-9.
- Zorzon M, Antonucci L, Masé G, et al. Transient global amnesia and transient ischemic attack: Natural history, vascular risk factors and associated conditions. *Stroke.* 1995;26(9):1536-42.
- Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):92-100.
- Schurks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine and cardiovascular disease. *Neurology.* 2008;71(7):505-13.
- Sevgni EB, Erdener SE, Demirci M, Topcuoglu MA, Dalkara T. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(6):e001735.
- Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(9):1517-27.
- Dohmen C, Sacowitz OW, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol.* 2008;63(6):720-8.
- Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain.* 2010;133(7):1994-2006.
- Baker WB, Sun Z, Hiraki T, et al. Neurovascular coupling varies with level of global cerebral ischemia in a rat model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:97-105.
- Schmidt-Kastner R, Freund TF. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. *Neuroscience.* 1991;40(3):599-636.
- Quintana P, Stefano A, Hakkoum D, Muller D. Glutamate receptor changes associated with transient anoxia/hypoglycaemia in hippocampal slice cultures. *Eur J Neurosci.* 2006;23(4):975-83.
- Yoon B, Yoo JY, Shimg YS, Lee KS, Kim JS. Transient global amnesia associated with acute intracerebral hemorrhage at the cingulate gyrus. *Eur Neurol.* 2006;56:54-6.
- Yang CH, Huang CC, Hsu KS. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake. *J Neurosci.* 2005;25(17):4288-93.
- Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT. High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology.* 2005;64(7):1170-4.
- Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med.* 1990;322(25):1781-7.