

***KARINE COUTO SARMENTO TEIXEIRA***

**ASPECTOS CLÍNICOS E NEUROFISIOLÓGICOS DAS  
POLIMICROGIRIAS**

***CAMPINAS***

***2006***

***KARINE COUTO SARMENTO TEIXEIRA***

**ASPECTOS CLÍNICOS E NEUROFISIOLÓGICOS DAS  
POLIMICROGIRIAS**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Médicas, área de Neurologia.*

***ORIENTADORA: PROF. DRA. MARILISA MANTOVANI GUERREIRO***

***CAMPINAS***

***2006***

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

T235a                      Teixeira, Karine Couto Sarmiento  
                                 Aspectos clínicos e neurofisiológicos das polimicrogrias / Karine  
                                 Couto Sarmiento Teixeira. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Marilisa Mantovani Guerreiro  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Polimicrogria. 2. Epilepsia. 3. Cérebro – Doenças –  
Diagnóstico. 4. Ressonância magnética. 5. Eletroencefalografia. I.  
Guerreiro, Marilisa Mantovani. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Clinical and electroencephalographic features of patients  
with polymicrogyria**

**Keywords:** • Polymicrogyria

- Epilepsy
- Brain – diseases – diagnosis
- Magnetic Ressonance
- Electroencephalography

**Área de concentração : Neurologia**

**Titulação: Mestrado em Ciências Médicas**

**Banca examinadora:**

**Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro**

**Profa. Dra. Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso**

**Prof Dr Lineu Corrêa Fonseca**

**Data da defesa: 30-08-2006**

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Orientadora: Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro**

**Membros:**

1. Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

2. Prof. Dr. Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

3. Prof. Dr. Lineu Corrêa Fonseca

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Neurologia da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30 / 08 / 2006

## ***DEDICATÓRIA***

*Para as razões e incentivos da minha vida: meus amores, Dan e Pedro Lucas.*

*Para minha mãe, Maria Rosa, pelo carinho e exemplo.*

## *AGRADECIMENTOS*

---

A Deus e àqueles que guiados por Ele, ajudaram-me a ter sabedoria para superar os momentos difíceis e compartilharam a alegria das conquistas.

À minha orientadora Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro, pela compreensão, confiança e determinação com que me guia na construção da minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. Fernando Cendes, pela atenção, ética e dedicação incondicional que me servem de exemplo profissional e pelas importantes contribuições dadas a este trabalho, em especial pelas análises de ressonância magnética.

À Prof. Dra. Maria Augusta Montenegro, pelas contribuições inestimáveis e incentivo pessoal.

A todos os professores do Departamento de Neurologia, em especial Prof. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro e Prof. Dra. Vanda Maria Gimenes Gonçalves, pelo carinho e confiança.

A todos os meus colegas de trabalho, especialmente Joseane e Marcinha, pelo companheirismo e momentos de alegria.

A todos os funcionários do Departamento de Neurologia em especial a Cecília e ao Márcio, pela dedicação e competência estando sempre prontos para me socorrerem.

A toda equipe do Serviço de Eletroencefalografia, em especial a Cida, pela disposição e carinho com que acolhem os pacientes.

Aos meus pacientes e seus pais, que me engrandecem profissional e pessoalmente e pela confiança em mim empenhada.

*"[...] onde está a felicidade? No amor, ou na indiferença? Na obediência, ou no poder? No orgulho, ou na humildade? Na investigação, ou na fé? Na celebridade, ou no esquecimento? Na nudez, ou na prosperidade? Na ambição, ou no sacrifício? [...] A meu ver, a felicidade está na doçura do bem, distribuído sem idéia de remuneração. [...] Ou, por outra, sob uma fórmula mais precisa, a nossa felicidade consiste no sentimento da felicidade alheia, generosamente criada por um ato nosso. [...]"*

*Rui Barbosa*

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>x</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xiii</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1- Apresentação.....	17
1.2- Classificação.....	18
1.3- Manifestações Clínicas.....	20
1.4- Eletroencefalograma.....	23
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	27
2.1- Geral.....	28
2.2- Específicos.....	28
<b>3- MÉTODOS</b> .....	29
<b>4- RESULTADOS</b> .....	35
4.1- Dados Demográficos.....	36
4.2- Manifestações Clínicas.....	36
4.3- Manifestações Epilépticas.....	38
4.4- Achados Eletroencefalográficos.....	40
4.5- Neuroimagem.....	44

4.6- Comparação entre manifestações clínicas e eletroencefalográficas .....	47
4.7- Comparação entre os tipos de polimicrogrias perisylvianas .....	51
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	52
5.1- Polimicrogria Perisylviana.....	54
5.2- Polimicrogria Hemisférica.....	59
5.3- Polimicrogria Frontal.....	60
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	62
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	65
<b>8- ANEXO</b> .....	71

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

<b>CTCG</b>	Crise Tônico-Clônica Generalizada
<b>DAE</b>	Droga Antiepiléptica
<b>DEL</b>	Distúrbio Específico de Linguagem
<b>EMES</b>	Estado de Mal Elétrico do Sono
<b>EME</b>	Estado de Mal Elétrico
<b>REM</b>	Rapid Eyes Movements
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>Vídeo-EEG</b>	Vídeo Eletroencefalograma



## *RESUMO*

Polimicrogiria é uma malformação da organização cortical que se caracteriza por múltiplos pequenos giros separados por espessos e rasos sulcos. O objetivo do presente estudo foi descrever as manifestações clínicas e eletroencefalográficas de pacientes com polimicrogiria, que têm epilepsia e/ou distúrbio específico de linguagem e dos familiares dos pacientes com distúrbio específico de linguagem, correlacionando-os com a neuroimagem. Os pacientes foram submetidos a exame clínico e neurológico, com particular atenção aos sinais pseudobulbares, e realizaram eletroencefalograma de rotina com até 4 horas de duração. Quando possível, foram submetidos a vídeo-monitorização. Os dados de neuroimagem foram classificados em: polimicrogiria perisylviana (subdividida em holosylviana, parietal posterior bilateral, generalizada), polimicrogiria hemisférica e polimicrogiria frontal. Os achados eletroencefalográficos foram categorizados em: normal; anormal com atividade epileptiforme; anormal com atividade não epileptiforme; anormal com atividade epileptiforme e não epileptiforme; anormal com estado de mal elétrico (EME); anormal com atividade epileptiforme contínua e quanto à presença ou não de ativação da atividade epileptiforme pelo sono. Foram estudados 40 pacientes: 16 pacientes com polimicrogiria holosylviana, 14 com polimicrogiria parietal posterior, quatro com polimicrogiria generalizada, três com polimicrogiria hemisférica e três com polimicrogiria frontal. Observou-se nos pacientes com polimicrogiria holosylviana: sinais pseudobulbares em 11, hemiparesia em seis sendo um paciente com dupla hemiparesia. Três possuíam deficiência mental e cinco tinham epilepsia. O eletroencefalograma estava alterado em oito pacientes e atividade epileptiforme foi registrada em seis, sendo que em dois foi registrada atividade epileptiforme contínua focal. Entre os pacientes com polimicrogiria parietal posterior bilateral, cinco apresentavam sinais pseudobulbares e um possuía hemiparesia. Nenhum tinha alteração cognitiva ou epilepsia. Apenas um paciente apresentou ao eletroencefalograma atividade epileptiforme focal. Todos os pacientes com polimicrogiria generalizada tinham sinal pseudobulbar, deficiência mental e epilepsia. O quadro motor estava presente em três pacientes e apenas um deles não apresentava atividade epileptiforme no eletroencefalograma. Entre os pacientes com polimicrogiria hemisférica, todos apresentavam sinal pseudobulbar e hemiparesia, dois pacientes tinham deficiência mental e epilepsia, e um paciente atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Nos registros eletroencefalográficos, dois pacientes apresentaram EME focal. Os pacientes com

polimicrogiria frontal não possuíam sinal pseudobulbar e em um único paciente foi detectada hemiparesia. Epilepsia estava presente em dois pacientes. No registro eletroencefalográfico, dois exames apresentaram anormalidades não-epileptiformes. Com os dados acima descritos foi possível observar que: os sinais pseudobulbares foram mais freqüentes em pacientes com idade menor ou igual a 15 anos; atividade epileptiforme e lentificação da atividade de base teve associação com epilepsia e alteração cognitiva e o distúrbio específico de linguagem apresentou uma relação inversa com estes achados eletroencefalográficos; a maioria dos nossos pacientes apresentou exame eletroencefalográfico normal; na polimicrogiria holosylviana, as atividades epileptiformes predominaram na região fronto-temporal e as atividades não epileptiformes predominaram na região fronto-centro-temporal; EME ocorreu em polimicrogiria hemisférica e atividade epileptiforme contínua focal ocorreu em polimicrogiria holosylviana bilateral assimétrica com provável displasia cortical associada; a ativação da atividade epileptiforme pelo sono foi um achado freqüente em nossa casuística; existe correlação direta entre as manifestações clínicas e anormalidades eletroencefalográficas e extensão do córtex polimicrogírico.



***ABSTRACT***

Polymicrogyria is a malformation of cortical organization that is characterized by multiple and small gyri. The aim of this study was to describe clinical and electrographic features of patients with polymicrogyria, whom have epilepsy and/or developmental language disorder, and to correlate these data with neuroimaging findings. Our patients underwent clinical and neurological examination, and a routine electroencephalogram. Whenever possible, video-electroencephalographic monitoring was performed. Neuroimaging data were classified as: perisylvian polymicrogyria (subdivided as holosylvian, posterior parietal and generalized), hemispheric polymicrogyria and frontal polymicrogyria. Electrographic findings were classified as: normal; abnormal with epileptiform activity; abnormal with non-epileptiform activity; abnormal with epileptiform and non-epileptiform activities; abnormal with electrographic status (ES); abnormal with continuous epileptiform activity; sleep activation. We studied 40 patients: 16 with holosylvian polymicrogyria; 14 with posterior parietal polymicrogyria; four with generalized polymicrogyria; three with hemispheric polymicrogyria; and three with frontal polymicrogyria. Patients with holosylvian polymicrogyria showed: pseudobulbar signs in 11; hemiparesis in six one of them with double hemiparesis. Three had mental retardation and five had epilepsy. The electroencephalogram was abnormal in eight patients and epileptiform activity was registered in six, two of them with focal. Patients with posterior parietal polymicrogyria showed: five with pseudobulbar sign and one with hemiparesis. Cognitive delay and epilepsy was not found in this group. Only one patient had electroencephalogram with focal epileptiform discharges. Patients with generalized polymicrogyria had pseudobulbar sign, epilepsy and mental retardation. Motor deficit was found in three patients. Electroencephalogram findings showed epileptiform activity in three. Patients with hemispheric polymicrogyria had pseudobulbar sign and hemiparesis. Two of them had mental retardation and epilepsy. One had neurodevelopmental delay. Electrographic examinations showed focal ES in two patients. Patients with frontal polymicrogyria had no pseudobulbar sign and one of them had hemiparesis. Two patients had epilepsy. Electroencephalogram findings showed non-epileptiform activities in two patients. Our data demonstrated that: pseudobulbar signs are more frequent among patients under 15 years old; epilepsy and cognitive delay are both correlated with epileptiform activity and slowness of the background activity and developmental language disorder had an inverse correlation

with this finds; in holosylvian polymicrogyria, epileptiform activities predominated in fronto-temporal regions and non-epileptiform activities predominated in centro-temporal regions; ES occurred in hemispheric polymicrogyria and focal continuous epileptiform activities in asymmetric bilateral holosylvian polymicrogyria with associated cortical dysplasia; sleep activation was a frequent finding; the severity of clinical and electrographic features correlated with the extent of cortical lesion.



## ***1- INTRODUÇÃO***

## 1.1- Apresentação

Polimicrogiria é uma malformação da organização cortical, e o termo significa um número excessivo de pequenos e proeminentes giros separados por espessos e rasos sulcos, dando à superfície cortical um aspecto grosseiro. Apesar desta denominação ter sido instituída em 1918 por Bielschowsky, foi nas últimas três décadas, com avanço da neuroimagem, que o seu estudo apresentou grande avanço.

Na ressonância magnética (RM), o córtex aparece espessado e irregular, formado por múltiplos microgiros individualizados. Por vezes, os sulcos são de tão difícil visualização que os giros se tornam virtualmente grudados, dando a falsa impressão de macrogiros. A associação de três características na neuroimagem facilita a identificação da área polimicrogírica: padrão giral anormal, aumento da espessura cortical e irregularidade da junção córtex – substância branca (Barkovich et al., 1999).

De acordo com achados microscópicos podemos subdividir grosseiramente em dois tipos de polimicrogiria: polimicrogiria sem camada e polimicrogiria em quatro camadas. A primeira, provavelmente se deve a um insulto vascular mais precoce na gestação entre 10<sup>a</sup> a 18<sup>a</sup> semanas, antes do fim do período migratório e habitualmente vem associada a outras malformações, como agenesia de corpo caloso e heterotopias e é encontrada nas bordas das fendas esquizencefálicas (Barth, 1987; Bordarier e Robain, 1992; Van Bogaert et al., 1996). A polimicrogiria em quatro camadas deve-se a um insulto por volta da 20<sup>a</sup> a 24<sup>a</sup> semanas de gestação, com necrose intralaminar, predominantemente da camada V, e conseqüente desordem da migração tardia e organização cortical. Na polimicrogiria a laminação cortical horizontal é sempre poupada. Insultos mais graves que destruam as fibras radiais gliais resultam em esquizencefalia.

A polimicrogiria apresenta um amplo espectro etiológico, mas que provavelmente atua por uma mesma via, isto é, a falha de perfusão sanguínea (Van Bogaert et al., 1996; Guerrini et al., 2000), e varia desde infecções congênicas e isquemia no segundo trimestre de gestação, a doenças metabólicas (peroxossomiais, deficiência da piruvato desidrogenase, hiperglicinemia não cetótica) ou parte de múltiplas síndromes congênicas. Entretanto, o aparecimento de casos familiares e de polimicrogírias

extensas, que não se restringem a um único território vascular, demonstram que por vezes uma causa genética ou pelo menos uma suscetibilidade genética pode estar envolvida (Barkovich et al., 2000).

Quanto à sua apresentação, a polimicrogiria pode ser unilateral ou bilateral, e sua extensão varia de focal a multifocal. Inúmeras síndromes anátomo-clínicas têm sido descritas como bilaterais e simétricas, e possuem topografias específicas (frontal, perisylviana, medial parieto-occipital e parietal lateral, entre outras) e combinações destas regiões. Em análise de 21 pacientes, feita por Barkovich et al. (1999), constatou-se que a localização preferencial deste tipo de polimicrogiria é a região perisylviana, sendo que a polimicrogiria frontal ocupava a segunda posição.

Em estudos recentes, pontuam que com o progresso das técnicas de neuroimagem, em especial a RM, as polimicrogírias que muitas vezes eram classificadas como unilaterais, provavelmente se tornarão bilaterais e assimétricas (Guerreiro et al., 2000).

## **1.2- Classificação**

O desenvolvimento cortical cerebral acontece em três etapas que se apresentam de formas consecutivas e por vezes simultâneas: proliferação e diferenciação neuronal e glial, migração e organização cortical.

A classificação das malformações do desenvolvimento cortical proposta por Barkovich em 1996 e atualizada em 2001 é de inequívoca utilidade clínica para o diagnóstico e tratamento. Ela divide as malformações em quatro grupos distintos: Grupo I - resultante de anormalidades da proliferação celular ou apoptose; Grupo II - anormalidades na migração; Grupo III- anormalidades na organização cortical; Grupo IV- malformações associadas com erros inatos do metabolismo ou ainda não classificadas. Havendo mais de uma etapa acometida a anormalidade deve ser classificada baseando-se no degrau mais precocemente alterado. Assim, malformações secundárias a defeitos na migração e na organização cortical devem ser classificadas como defeitos da migração.

Esta classificação baseava-se principalmente nos aspectos clínico-fenotípicos e de neuroimagem, uma nova classificação foi proposta por Barkovich et al. (2005) baseando-se principalmente em genes causais, já que, diferentes fenótipos podem resultar de mutações de um mesmo gene e fenótipos similares podem ser obtidos como resultado de mutações em diferentes genes. Os quatro grupos básicos foram mantidos, mas com acréscimo das etiologias genéticas as patologias descritas, quando possível.

Assim no nosso grupo de interesse, grupo III, permaneceram descritas as malformações devidas às anormalidades na migração neuronal tardia e organização cortical: polimicrogiria e esquizecefalia (Anexo). Ambos são fenômenos que ocupam as pontas de um mesmo espectro de anormalidades da malformação da organização cortical, são relatadas em uma mesma família e têm etiologias semelhantes, como a citomegalovirose congênita e os problemas vasculares, comuns na gravidez de gemelares. E há uma forte suspeita de não existir caso de esquizecefalia sem associação com polimicrogiria, seja em topografia semelhante de hemisfério contralateral, ou mesmo, adjacente e no interior das bordas da fenda esquizecefálica.

As polimicrogurias foram subdivididas em categorias de acordo com a sua apresentação em uni ou bilateral e posteriormente com a sua extensão, generalizada ou focal. As polimicrogurias bilaterais foram subdivididas pela área acometida.

É importante ressaltar entre as polimicrogurias bilaterais, a polimicrogiria perisylviana ligada ao X, localizada no gen Xq28. Há uma nova entidade, a polimicrogiria generalizada bilateral, no entanto, ainda não está claro se esta entidade trata-se, na verdade, da polimicrogiria perisylviana extensa bilateral.

Esta classificação e o entendimento do mecanismo pelo qual ela se forma é uma importante ferramenta para manejo clínico, terapêutico e futuro aconselhamento genético.

### **1.3- Manifestações clínicas**

O espectro das manifestações clínicas da polimicrogiria é muito extenso, variando desde encefalopatias graves com tetraparesia espástica, deficiência mental e epilepsia de difícil controle até um distúrbio específico da linguagem. Esta diversidade depende do local e da extensão cortical comprometida que são extremamente variáveis e, conseqüentemente, também o são as manifestações clínicas encontradas. Paciente com envolvimento cortical mais extenso apresenta quadro clínico mais exuberante (Leventer et al., 2000).

A polimicrogiria unilateral (Grupo III 1 – Barkovich) pode afetar todo um hemisfério ou parte deste acometendo múltiplos lobos (multilobar ou hemisférica). Neste grupo há uma miscelânea de lesões polimicrogíricas com topografias distintas, que não apresentam distribuição bilateral, mas aonde também predomina o acometimento da região perisylviana. Guerrini et al. (1996) avaliaram 20 pacientes com polimicrogiria lateralizada, destes 75% apresentavam hemiparesia leve a moderada e crises epiléticas, e 70% deficiência mental. A idade de aparecimento das crises foi variada e entre os tipos de crises epiléticas, a mais comumente observada foi a crise parcial (tanto simples motora quanto complexa) em 80% dos pacientes e em 20% eram crises generalizadas. Em períodos de exacerbação das crises ou da atividade epileptiforme interictal havia piora motora concomitante.

Na polimicrogiria frontal bilateral (Grupo III 2b – Barkovich), os pacientes apresentam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, com hipotonia axial e sinais motores, sendo então detectada precocemente. Em um estudo realizado por Guerrini et al. (2000), no qual foram incluídos 13 pacientes, todos apresentavam tetraparesia espástica, associada a atraso da aquisição da linguagem e deficiência mental leve a moderada. Nenhum sinal de paralisia pseudobulbar foi detectado e o perímetro cefálico era normal em todos, exceto em um paciente. Epilepsia acometeu cinco pacientes, e os tipos de crises variavam de crises parciais simples e complexas a ausência atípica e, em sua maioria, apresentavam bom controle medicamentoso. Na RM a região perisylviana era poupada e o córtex anormal estendia-se desde os pólos frontais até o giro pré central posteriormente e o opérculo frontal inferiormente, e era relativamente simétrico.

A polimicrogiria parieto-occipital parasagital bilateral (Grupo III 2 e Barkovich) foi descrita em uma série de pacientes com epilepsia parcial (Guerrini et al., 1997), sendo esta a sua principal manifestação clínica e o seu diagnóstico mais tardio do que a polimicrogiria descrita anteriormente. Estes pacientes apresentavam tomografia de crânio normal e alterações só detectáveis à RM, que se estendiam logo abaixo do sulco parieto-occipital (margem superior do cuneus) até o pré-cuneus e lóbulo parietal superior. As crises eram do tipo parcial complexa, por vezes, precedida por sintomas sensoriais, e em sua maioria, de difícil controle (sete de nove pacientes). Não apresentavam automatismos como característica predominante. O coeficiente de inteligência variava de normal médio a deficiência mental leve (Barkovich et al., 1999).

Entre as síndromes de polimicrogurias bilaterais e simétricas, a polimicrogiria perisylviana bilateral merece atenção especial. Na década de 50, Worster-Drought (1953; 1956) aplicou o termo “Paralisia Suprabulbar Congênita” ao descrever inúmeras crianças que apresentavam problema de fala. O autor observou que as manifestações decorriam do comprometimento de estruturas musculares e órgãos periféricos da fala e propôs que a lesão deveria estar em áreas corticais motoras responsáveis pela fonação. Lesão nesta região resultaria em graus variados de fraqueza e espasticidade da musculatura fonatória, em consequência, a fala torna-se disártrica. Notou ainda que as crianças apresentavam outros sinais pseudobulbares como: dificuldade de movimentação da língua, disfagia e história de distúrbio de deglutição. Mas uma observação importante é que 63% apresentavam inteligência normal.

Mais recentemente pelo menos dois destes pacientes descritos por Worster-Drought foram submetidos à RM e o exame revelou a presença de polimicrogiria na região perisylviana (William B Dobyys, comunicação pessoal). Assim, propõe-se que a Paralisia Suprabulbar Congênita e a Síndrome Perisylviana sejam a mesma patologia (Clark et al., 2000; Nevo et al., 2001).

Na década de 90 esta entidade tornou-se mais reconhecida com as publicações de Kuzniecky et al. (1989; 1993; 1994; 1996) definindo a “Síndrome Perisylviana Bilateral Congênita”. Esta se caracteriza por epilepsia, manifestações pseudobulbares e déficit cognitivo, associado às anormalidades perisylvianas em estudo de neuroimagem.

Como esses estudos foram feitos por pesquisadores de um centro de epilepsia, este sintoma teve um papel relevante, sendo uma manifestação clínica freqüente e grave da síndrome perisylviana, tratando-se de um viés de inclusão. Nas descrições feitas por Kuzniecky (1989), crises epiléticas estavam presentes em 87% de sua casuística, sendo esta refratária em 65% das vezes.

Guerreiro et al. (2000), incluindo em sua casuística familiares de pacientes afetados que apresentavam alterações de neuroimagem ou clínica pseudobulbar, mesmo que branda, observaram que a epilepsia estava presente em apenas 43% destes. Uma observação importante é que nos pacientes descritos por Worster-Drought que apresentavam apenas distúrbio de fala, epilepsia não foi retratada.

Assim, a tríade considerada como clássica na síndrome perisylviana (déficit cognitivo, epilepsia e manifestações pseudobulbares), nem sempre está presente e quando ocorre apresenta graus variados de comprometimento. É importante ressaltar que o distúrbio de linguagem pode ser considerado um sinal pseudobulbar, e ser o único sinal clínico da síndrome perisylviana. Este varia desde manifestações leves como disartria e atraso de fala, atenuados ou até superados com o decorrer do tempo, até falas ininteligíveis ou disartrias graves.

As crises epiléticas variam desde crises focais motoras, espasmos infantis, epilepsia desencadeada pelo ato de mastigar, *drop-attack*, síndrome de Lennox-Gastaut (Ambrosetto et Tassinari, 1990; Anderman et Palmi, 1991; Kuzniecky et al., 1994; Kobayashi et al., 2001).

Portanto, a expressão clínica da polimicrogiria perisylviana está associada a fatores genéticos e ambientais, que determinam a extensão do acometimento cortical ao redor da fissura de Sylvius. Em um extremo do espectro clínico, em pacientes com deficiência mental, epilepsia e quadro pseudobulbar, encontram-se lesões difusas da fissura de Sylvius, estendendo-se para região frontal até porções posteriores das regiões parietais; enquanto aqueles com lesões restritas às porções parietais posteriores apresentam quadro de distúrbio específico de linguagem (DEL) (Montenegro et al., 2001).

#### **1.4- Eletroencefalograma**

Estudos neurofisiológicos das polimicrogurias são de grande interesse devido às suas peculiaridades, e o comportamento clínico dessa patologia mostrar que a epileptogenicidade parece diferir daquela encontrada nas displasias corticais focais (Kobayashi et al., 2001).

Há poucos estudos sobre os achados interictais em polimicroguria (Caraballo et al., 1998; Guerrini et al., 1998; Kobayashi et al., 2001). Os dados eletrofisiológicos parecem apresentar correlação topográfica com as alterações de neuroimagem, assim como com o tipo de crise epiléptica. Estudos recentes com a utilização da magnetoencefalografia reforçam a correlação eletrofisiológica e topográfica.

Uma peculiaridade dos achados clínicos e eletroencefalográficos é o estado de mal elétrico do sono (EMES), entidade rara, que se manifesta em menos de 5% da população portadora de epilepsia (Morikawa et al., 1995) e que tem sido foco de grande interesse de estudo. Sua etiologia é subdividida em criptogênica, sintomática e idiopática, e nesta última encontram-se as polimicrogurias. EMES tem o seu pico de aparecimento por volta de 4-5 anos e o traçado eletroencefalográfico apresenta, sob sono lento, complexos espícula onda lenta contínuos generalizados, concomitantemente com o início clínico de crises de ausência atípica atônica. Neste período os pacientes evoluem com piora dos déficits motores, cognitivos e alteração de comportamento, principalmente se o EMES for duradouro. As crises podem ser resistentes ao tratamento, mas entram em remissão na adolescência, invariavelmente até os 13 anos (Jayakar et al., 1991; Guerrini et al., 1999).

Guerrini et al. (1998) descreveram nove pacientes com polimicroguria multilobar que apresentavam diagnóstico clínico-eletroencefalográfico de EMES. Dois pacientes apresentavam na RM polimicroguria perisylviana bilateral, e nos demais pacientes o córtex anômalo era limitado a um hemisfério cerebral (polimicroguria unilateral), acometendo o córtex ao redor da fissura de Sylvius, além de outras áreas corticais contíguas. As crises iniciaram entre 14 meses e 5 anos, com crises parciais motoras infreqüentes e o EMES foi detectado por volta dos 5 anos, coincidindo com o início de crises de ausência atípica atônica intratáveis em todos os pacientes exceto um, que

apresentou EMES lateralizado sem crises de ausência. O eletroencefalograma em vigília apresentava atividade epileptiforme focal ou multifocal, com predomínio evidente, na região centro temporal do hemisfério acometido. Em sono não REM (Rapid Eyes Movements) eram observados complexos espícula onda lenta contínuos e generalizados. Ao final do estudo todos estavam sem crises ou apresentavam apenas crises motoras raras e o tempo de duração do EMES variou de um a 12 anos. O tratamento com drogas antiepilépticas demonstrou que o valproato e etosuximida foram boas escolhas terapêuticas.

Esses mesmos autores propuseram que a idade dos pacientes, no início da apresentação do EMES era similar àquela de apresentação da ausência idiopática, quadro clínico que cursa com o achado eletrofisiológico protótipo de espícula onda lenta. Portanto, o achado do EMES parece ser uma resposta cortical estereotipada idade-dependente, não estando relacionado diretamente com o fator causal, tendo a sua duração variável, mas sempre desaparecendo na adolescência. Considera-se então que os fatores inibidores idade-dependente devem ter um papel em sua gênese. Assim, acredita-se que haveria um aumento da inibição cortical idade-dependente, e as descargas espícula onda lenta presentes nesta faixa etária preveniriam a atividade excitatória e aumentariam a inibição do tônus muscular culminando em *drop-attacks* (Guerrini et al., 1998).

Como já explicado anteriormente, na polimicrogiria a laminação cortical horizontal é preservada, com danos principalmente da camada V (Richman et al., 1974). Isto levaria a um desequilíbrio excitatório/inibitório, pois os neurônios excitatórios piramidais, situados nas camadas IV e V encontrariam-se em menor número; e em contrapartida, os neurônios gama aminobutíricos, que estariam espalhados pelo córtex, seriam relativamente poupados. Assim, a atividade excitatória, que iniciaria no córtex anômalo desencadearia, uma resposta inibitória exacerbada e que se espalharia facilmente pela laminação horizontal poupada, tornando-se bilateral e síncrona.

Um dos fatores que parecem ter papel relevante nesta difusão da atividade epileptiforme é a bissincronia secundária tipo I, isto é através do corpo caloso (Kobayashi et al., 1994; Caraballo et al., 1998). No entanto, a localização e a extensão da polimicrogiria são importantes para o aparecimento do EMES, pois em pequenas áreas polimicrogíricas e sem envolvimento frontal não se detectam EMES.

Caraballo et al. (1998) avaliaram 12 crianças com idades entre 5 e 13 anos e diagnóstico de epilepsia com hemiparesia leve, secundário a polimicrogiria unilateral (fronto temporal em nove casos e parieto-occipital em três pacientes). O início das crises variou de 1 a 6 anos (média de 2 anos), com crises parciais motoras com ou sem generalização secundária. O eletroencefalograma interictal demonstrava espículas fronto-temporais unilaterais e descargas temporais em associação com atividade epileptiforme ora parietais ora occipitais, tendo estreita correlação topográfica com a neuroimagem. Todos os pacientes apresentaram uma evolução do quadro clínico-eletroencefalográfico com mioclonias negativas e instabilidades da marcha e nove pacientes com crises atônicas. No eletroencefalograma em vigília observaram-se complexos espícula onda lenta bilaterais e assimétricos e durante o sono não REM todos os pacientes apresentaram aumento da frequência das descargas tornando-se contínuos, simétricos ou assimétricos, em seis pacientes (EMES). Durante este período, assim como os de Guerrini et al. (1998) os pacientes demonstraram piora de testes neuropsicológicos e do quadro motor, e boa resposta terapêutica com valproato, benzodiazepínicos e etosuximida, tanto isoladamente quanto em combinações.

Em alguns casos, como relatado anteriormente, como única expressão clínica da polimicrogiria perisylviana detectou-se um DEL. A abordagem na literatura deste tema é bastante polimórfica. Existem relatos de pacientes com DEL, que apresentam atividade epileptiforme no eletroencefalograma, mas sem correlação com neuroimagem, e há controvérsia se estas descargas produzem de fato disfunção cognitiva ou é apenas um achado concomitante destas patologias. Por outro lado, a síndrome de Landau –Kleffner é uma entidade que cursa com EMES e afasia adquirida (agnosia auditiva), havendo forte associação entre atividade epileptiforme e disfunção cortical superior (Deonna, 1991; Perez et al., 1993; Ballaban-Gil, 1996).

Huppke et al. (2005) descreveram um quadro de afasia adquirida na infância tendo início aos 2anos e meio com disartria, que evoluiu em surtos nos quais a criança só era capaz de se comunicar com a mãe através de sinais, intercalados com outros períodos em que era capaz de falar e entender. Aos 7 anos não atendia às solicitações e se comunicava somente por sinais. Não apresentava crises epilépticas ou sinais

pseudobulbares. Ao eletroencefalograma em vigília apresentava poucas espículas ondas lentas em ambas as regiões temporais, porém em sono não REM a atividade epileptiforme ocupava 80% do traçado em dois registros. Essa descrição clínico-eletroencefalográfica é compatível com a síndrome de Landau-Kleffner. Neste paciente em especial, na neuroimagem detectou-se polimicrogiria perisylviana.

Echenne et al. (1992) encontraram alterações epiléticas em 30 de 32 crianças disfásicas em eletroencefalogramas realizados durante a noite. A incidência foi muito menor quando apenas exame de rotina foi realizado. Os autores concluíram que tanto as anormalidades paroxísticas quanto o DEL podem decorrer de alguma alteração arquitetural. Recentemente Guerreiro et al. (2002) detectaram a presença de polimicrogiria perisylviana em um grupo de crianças com DEL.

Desta forma, o presente estudo pretende colaborar com a tentativa de elucidar este amplo leque de manifestações clínicas e eletroencefalográficas encontradas nas polimicrogurias.



## ***2- OBJETIVOS***

## 2.1- Geral

Descrever as manifestações clínicas e eletroencefalográficas de pacientes com polimicrogiria, que têm epilepsia e/ou DEL e familiares de pacientes com DEL.

## 2.2- Específicos

- Avaliar a relação entre a idade (no momento da investigação) e as manifestações clínicas;
- Avaliar a relação entre atividade epileptiforme e os tipos de manifestações clínicas;
- Avaliar a relação entre alteração da atividade de base e os tipos de manifestações clínicas;
- Verificar a localização das descargas epileptiformes e não epileptiformes das polimicrogurias perisylvianas;
- Verificar se há ativação ou não pelo sono da atividade epileptiforme;
- Correlacionar estas descargas com os achados de neuroimagem;
- Verificar se há diferença dos achados clínicos e eletroencefalográficos segundo a extensão das polimicrogurias;
- Verificar se há diferença dos achados clínicos e eletroencefalográficos entre os tipos de polimicrogurias perisylvianas.



### ***3- MÉTODOS***

Realizamos estudo de coorte histórico de 40 pacientes com diagnóstico de polimicrogiria em acompanhamento nos ambulatórios de Neurologia Clínica e Infantil do Hospital das Clínicas da Unicamp.

**Critérios de inclusão:**

- pacientes que têm epilepsia de qualquer tipo associada a polimicrogiria à neuroimagem;
- pacientes que têm como queixa principal o DEL, com ou sem epilepsia, e com polimicrogiria à neuroimagem.
- Familiares, sintomáticos ou não, de pacientes que têm como queixa principal DEL com polimicrogiria a neuroimagem.

**Critérios de exclusão:**

- pacientes que não confirmaram o diagnóstico de polimicrogiria baseado nos achados de neuroimagem (ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio);
- suspeita ou confirmação de doença progressiva ou metabólica;
- não assinatura do termo de consentimento pós informação.

As informações foram obtidas durante o atendimento ambulatorial e por análise de prontuários. Os pacientes foram submetidos a exame clínico e neurológico, com particular atenção aos sinais pseudobulbares, tais como, movimentação de língua (protrusão e lateralização), mímica facial, reflexo de vômito, distúrbio de deglutição, sialorréia e disartria. Qualquer alteração detectada no exame neurológico e obtida conforme acima descrito foi considerada como achado positivo para a presença de sinal pseudobulbar. Distúrbio específico de linguagem refere-se a uma aquisição inadequada da linguagem esperada para uma dada faixa etária apesar de um desenvolvimento motor adequado (Rapin, 1998). Assim os pacientes que não apresentaram os marcos de aquisição e desenvolvimentos de linguagem adequados foram considerados como portadores de DEL, mesmo que houvesse alteração motora associada, desde que, esta não representasse a queixa principal da família e o motivo do atraso do desenvolvimento.

A avaliação neuropsicológica dos pacientes com polimicrogiria perisylviana foi baseada nas escalas Wechsler de Inteligência, convenientes à faixa etária: WPPSI – teste de inteligência para pré-escolares (para crianças de 4 a 6 anos), Wisc III – escala de inteligência para crianças com mais de 6 anos – 3ª edição e WAIS-R – escala de inteligência para adultos – revisada – para adultos, que foram aplicadas por profissionais da área. Para os pacientes que não foram submetidos à avaliação supracitada, levou-se em consideração o grau de alfabetização como sinalizador da performance cognitiva. Para aqueles que não apresentavam idade cronológica suficiente para avaliar o grau de alfabetização, considerou-se atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Em relação à epilepsia, a classificação de crises e síndromes epiléticas foi baseada nos critérios da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE 1981 e 1989). Uso de uma droga antiepiléptica (DAE) foi definido como monoterapia, e de duas ou mais DAE, politerapia. Foram consideradas controladas as crises em remissão há pelo menos um ano.

Estado de mal elétrico do sono é classificado como “epilepsias e síndromes inderterminadas tanto focal ou generalizada” pela International League Against Epilepsy, e apresenta em seus casos típicos índices de espículas-ondas lentas maior ou igual a 85% (Tassinari et al., 1992). Estado de mal eletrográfico é definido como a ocorrência de atividade crítica contínua ou repetitiva no eletroencefalograma. Denominamos atividade epileptiforme contínua focal quando esta alteração não apresentava correlação direta com fenômenos clínicos e tem origem localizada. Foi ainda pesquisada a acentuação da atividade epileptiforme pelo sono.

As imagens de ressonância magnética de crânio foram obtidas em um sistema 2T (Elcint Prestige), usando o nosso protocolo para epilepsia: a) imagens sagitais T1 ponderadas “spin echo”, ângulo de excitação – “flip angle”- de 180°; TR=430, TE=12, matriz de 200X350, FOV=25X25cm). Estas imagens são utilizadas para orientar o plano de aquisições das demais imagens; b) imagens no plano coronal oblíquo obtidas em um plano perpendicular ao longo do eixo da formação hipocampal. Coronal T1 ponderadas “inversion recovery” (espessura de 3mm, ângulo de excitação de 200°; TR=2800, TE=14, TI=840, matriz de 130X256, FOV=16X18cm); c) coronal T2 ponderadas “fast spin echo”

(espessura de 3 a 4mm, ângulo de excitação de 120°; TR= 4800, TE=129, matriz de 252X320, FOV=18X18cm); d) imagens no plano axial, “duplo spin echo” (T2 ponderadas e densidade de prótons): T2 ponderadas (espessura de 6mm, ângulo de excitação de 120°, TR=6800, TE=129, matriz de 252X328, FOV=21X23cm); f) Aquisição volumétrica (3D) T1 gradiente echo (GRE), para reconstrução multiplanar, com espessura de 1mm (flip angle=35°, TR=22, TE= 9, matriz=256X256, FOV= 23X25cm).

Os dados de neuroimagem foram classificados em: a) polimicrogria perisylviana, sendo esta subdividida em: polimicrogria holosylviana, quando a lesão se estende ao redor da fissura de Sylvius; polimicrogria parietal posterior bilateral, quando a polimicrogria se estende ao longo de uma linha imaginária traçada a partir de um prolongamento posterior da fissura sylviana e polimicrogria generalizada, se a lesão abrange ambos os hemisférios, com acentuado acometimento da região perisylviana; b) polimicrogria hemisférica, quando há acometimento de todo o hemisfério cerebral unilateralmente, sem predomínio na fissura sylviana; c) polimicrogria frontal, quando a lesão se estende desde o pólo frontal anteriormente até o girus pré-central posteriormente e o opérculo frontal inferiormente, e a fissura sylviana é preservada.

#### Eletroencefalograma de rotina e prolongado:

Todos os pacientes realizaram eletroencefalograma de rotina, em sua maioria prolongado e, quando possível, foram submetidos a vídeo-monitorização. Não foi possível a realização do registro contínuo durante a noite.

Os eletroencefalogramas foram realizados em todos os pacientes, obedecendo-se às normas internacionais para colocação de eletrodos "Sistema 10-20" (Jasper 1951). Os aparelhos utilizados foram da marca Nihon Kohden de 14 canais, analógico; e aparelho digital Nihon Kohden de 21 canais. As montagens estavam em conformidade com as recomendações da AMERICAN EEG SOCIETY (1986; 1994a; 1994b; 1994c; 1998), usando a montagem com eletrodo zigomático além das montagens: referencial com vértex e bipolares, longitudinal e transversa. A duração mínima dos traçados foi de 20 minutos até 4 horas, sendo a velocidade do papel de 30 mm por segundo. Os exames foram realizados sob sono e vigília na maioria dos pacientes. Métodos de estimulação (hiperpnéia por 3 minutos

e fotoestimulação intermitente com flashes de 1,2,3,9,18,20,30 hz de frequência) foram rotineiramente utilizados, a não ser que o paciente não colaborasse. Nas crianças menores e naquelas pouco colaborativas, a fase de sono foi induzida por hidrato de cloral a 10% na dose de 50 a 75 mg/kg.

Os achados foram categorizados em:

- a. Normal sob vigília, sonolência e/ou sono;
- b. Anormal com atividades epileptiformes: espículas ou ondas agudas focais, multifocais, generalizadas ou espícula-onda lenta;
- c. Anormal com alterações exclusivamente não epileptiformes: ondas lentas focais ou generalizadas, na faixa teta e/ou delta, intermitentes ou contínuas;
- d. Anormal com atividades epileptiformes e não epileptiformes;
- e. Anormal com atividade epileptiforme contínua;
- f. Anormal com estado de mal elétrico;
- g. Presença ou não de ativação da atividade epileptiforme pelo sono.

#### Monitorização intensiva com vídeo-eletrencefalograma (vídeo-EEG)

Registro contínuo da atividade elétrica cerebral. Para isto, os pacientes com polimicrogiria foram submetidos ao vídeo –EEG ambulatorial, por pelo menos 4 horas de exame, compreendendo sono e vigília, segundo as normas estabelecidas pela American EEG Society (1994d). O aparelho utilizado foi o Nihon Kohden de 64 canais. Os pacientes selecionados para este tipo de registro apresentavam epilepsia e/ou EME e/ou atividade epileptiforme contínua. Os laudos foram elaborados pela autora e a orientadora.

## Análise Estatística

Os dados coletados foram inseridos no programa SPSS, versão 12.0, para Windows, para análise estatística. Na comparação entre os tipos de polimicrogírias perisylvianas, as formas extensas (polimicrogíria holosylviana e generalizada) foram agrupadas e comparadas com a forma de lesão mais restrita (polimicrogíria parietal posterior bilateral). Para a comparação das variáveis, foram utilizados o teste exato de Fisher e o teste de qui quadrado. O nível de significância foi de  $p < 0,05$ .



## ***4- RESULTADOS***

#### **4.1- Dados demográficos**

Foram estudados 40 pacientes, sendo 23 do sexo masculino, com idade variando de 8 meses a 66 anos, média de 16,5 anos. Temos seis famílias, com polimicrogria perisylviana, totalizando 18 pacientes e 22 pacientes com acometimento esporádico. A primeira família engloba os paciente de números 1 a 8, a segunda família compreende os pacientes de números 11 a 14, a terceira família são gêmeares representados pelos números 15 e 16, a quarta e a quinta família são irmãos e correspondem aos números 18- 19 e 27-28, respectivamente e a sexta família é composta por mãe e filha e correspondem aos números 22 e 23. Entre os casos familiares, três pacientes, os correspondentes aos números 5, 8 e 23, são assintomáticos, com achado de polimicrogria à neuroimagem.

#### **4.2- Manifestações clínicas**

Os dados clínicos relativos ao exame neurológico e à evolução cognitiva estão especificados na tabela 1. O sinal pseudobulbar esteve presente em 23 pacientes, o que corresponde a 57,5% dos casos, sendo por vezes o único sinal positivo o reflexo nauseoso diminuído, associado ou não à alteração de movimentação da língua. Alteração no exame motor foi observada em 14 pacientes (35%), o quadro motor de hemiparesia unilateral estava presente em 10 pacientes, sendo em dois pacientes detectado dupla hemiparesia, em um caso quadro motor misto (pirâmido – extrapiramidal), com predomínio piramidal e em outro caso hipotonia global. Na avaliação cognitiva 10 pacientes (25%) apresentaram deficiência mental e um paciente com 8 meses tinha um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com sustento cefálico parcial. O DEL esteve presente em 25 pacientes (62,5%) estudados.

**Tabela 1-** Manifestações clínicas

<i>Pac</i>	<i>Sexo/ Idade (anos)</i>	<i>SP</i>	<i>Tipo de sinal</i>	<i>Tipo de alteração motora</i>	<i>DEL</i>	<i>Cognitiv o</i>
1	F/42	Não	-	-	Sim	Normal
2	M/21	Sim	Disartria, mov. língua e RV	-	Sim	DM
3	M/10	Não	-	-	Sim	Normal
4	M/39	Sim	Disartria, mov. língua e RV	Hemip. incompleta pred. braquial D	Sim	Normal
5	F/66	Não	-	-	Não	Normal
6	M/17	Não	-	-	Sim	Normal
7	M/17	Não	-	-	Sim	Normal
8	F/34	Não	-	-	Não	Normal
9	F/8	Sim	Disartria, mov. língua, RV	-	Sim	Normal
10	M/8	Sim	Mov. língua	-	Sim	Normal
11	M/39	Sim	RV	-	Sim	Normal
12	M/15	Sim	RV	-	Sim	Normal
13	M/19	Não	-	-	Sim	Normal
14	F/9	Sim	Disartria	-	Sim	Normal
15	M/15	Sim	Mov. língua e RV	-	Sim	DM
16	M/15	Não	-	-	Sim	Normal
17	M/11	Sim	Mov. língua e RV	Hemip. incompleta pred. braquial D	Sim	Normal
18	M/8	Sim	Mov. língua	Hemip. incompleta pred. crural D	Sim	Normal
19	F/10	Não	-	-	Sim	Normal
20	M/8	Sim	Mov. língua e RV	Hemip.incompleta pred. braquial E	Sim	Normal
21	M/9	Não	-	-	Sim	Normal
22	F/11	Sim	Disartria	-	Sim	Normal
23	F/33	Não	-	-	Não	Normal
24	F/11	Não	-	Hemip. incompleta pred. braquial E	Não	Normal
25	M/9	Sim	Sialorréia	Hipotonia global	Não	DM
26	M/15	Sim	Sialorréia, dist. degl	Dupla hemiparesia	Não	DM
27	M/12	Sim	Disartria	-	Sim	Normal
28	M/6	Sim	Disartria	-	Sim	Normal
29	M/13	Sim	Disartria	-	Sim	Normal
30	M/12	Não	-	-	Sim	Normal
31	F/26	Não	-	Hemip. completa pred. braquial E	Não	Normal
32	F/4	Sim	Sialorréia	Hemip. completa pred. braquial E	Não	DM
33	M/8	Sim	Sialorréia	Hemip.completa pred. braquial E	Não	DM
34	F/0,8	Sim	Dist. degl	Misto pred. piramidal e a E	Não	RDNPM
35	M/17	Não	-	-	Sim	DM
36	F/17	Sim	Sialorréia	-	Não	DM
37	F/16	Sim	Sialorréia	Hemip. incompleta pred. braquial E	Não	DM
38	M/17	Não	-	Hemip. incompleta pred. braquial D	Não	Normal
39	F/5	Sim	Sialorréia, dist. degl	Dupla hemiparesia incompleta pred. braquial E	Não	DM

---

<b>40</b>	<b>F/8</b>	<b>Não</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>Não</b>	<b>Normal</b>
-----------	------------	------------	----------	----------	------------	---------------

---

Legenda: Pac: Pacientes; F: feminino; M: masculino; SP: Sinais Pseudobulbares; Mov. Língua: movimento de língua alterado; RV: reflexo de vomito, Dist. Degl: distúrbio de deglutição, Hemip: Hemiparesia, Pred: predomínio, DM: deficiência mental, RDNPM: retardo do desenvolvimento neuopicomotor.

### **4.3- Manifestações epiléticas**

O detalhamento em relação às manifestações epiléticas se encontra na tabela 2. Dos 40 pacientes, 13 (32,5%) apresentaram epilepsia, sendo que a idade de início variou do período neonatal a 13 anos, com média de 3,8 anos. Os tipos de crises foram variados e cinco pacientes encontram-se controlados. Todos os pacientes apresentaram crises motoras precedendo o EME e a atividade epileptiforme contínua, mas apenas um tinha crises de ausência atônica.

**Tabela 2-** Manifestações epilépticas

Pacientes	Epilepsia	Idade de Início das Crises	Tipo	DAE	Controle das crises
1	Não	-	-	-	-
2	Não	-	-	-	-
3	Não	-	-	-	-
4	Sim	13a	CTCG	Não	Sim
5	Não	-	-	-	-
6	Não	-	-	-	-
7	Não	-	-	-	-
8	Não	-	-	-	-
9	Não	-	-	-	-
10	Não	-	-	-	-
11	Não	-	-	-	-
12	Não	-	-	-	-
13	Não	-	-	-	-
14	Não	-	-	-	-
15	Não	-	-	-	-
16	Não	-	-	-	-
17	Não	-	-	-	-
18	Sim	4a	CTCG	CBZ	Sim
19	Não	-	-	-	-
20	Não	-	-	-	-
21	Sim	1a 6m	CPS mot. E, CTCG	CBZ, CNZ	Sim
22	Não	-	-	-	-
23	Não	-	-	-	-
24	Sim	4a	CPS mot. E, CTCG	PB, CNZ	Sim
25	Sim	6 a	Mioclônica, CPC	VPA, CLB	Não
26	Não	-	-	-	-
27	Não	-	-	-	-
28	Não	-	-	-	-
29	Não	-	-	-	-
30	Não	-	-	-	-
31	Sim	1a	CPC, atônicas, CTCG	LTG, VPA, CLB	Não
32	Sim	1 a	CPS mot. E, ausência atípica	LTG, VPA, CNZ	Não
33	Sim	1a	CPS mot. E, CTCG noturnas	CLB	Não
34	Não	-	-	-	-
35	Não	-	-	-	-
36	Sim	6 a	Mioclônica,	VPA, CLB	Não
37	Sim	2 a	CPS mot. E	VPA, CLB	Não
38	Sim	1a 2m	Hipermotoras	CBZ	Sim
39	Sim	Neonatal	CPS mot. D, CPC	CLB	Não
40	Sim	6a	CPC, CPS mot. D noturnas	CBZ	Não

Legenda: CPS mot E: crise parcial motora a esquerda, CPS mot D: crise parcial motora a direita, CTCG: crise tônico-clônica generalizada, CPC: crise parcial complexa, CBZ: carbamazepina, PB: fenobarbital, CNZ: clonazepam, CLB: clobazam, VPA: ácido valpróico, LTG: lamotrigina.

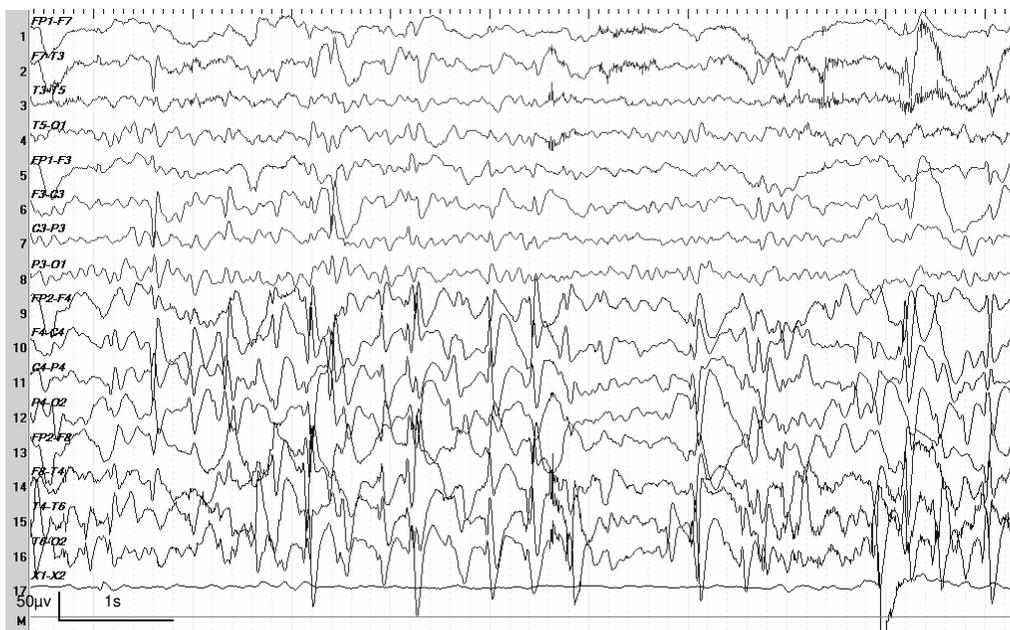
#### **4.4- Achados eletroencefalográficos**

Os dados eletroencefalográficos recolhidos estão expostos na tabela 3. Entre os 40 eletroencefalogramas realizados, 19 (47,5%) apresentaram anormalidades. A atividade de base estava alterada em 10 pacientes. Achados compatíveis com atividade epileptiforme foram encontrados em 12 pacientes, sendo que em quatro destes havia concomitantemente atividade não epileptiforme. Em nove pacientes esta atividade era focal, em um paciente era focal e generalizada, em dois outros pacientes eram respectivamente generalizada e multifocal. É importante ressaltar que dois pacientes apresentaram EME e dois outros apresentaram atividade epileptiforme contínua focal, intensificadas pelo sono (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5). A ativação da atividade epileptiforme pelo sono também foi um achado presente em quatro outros eletroencefalogramas, e em um paciente (34) a única alteração detectada foram os fusos extremos de Gibbs. A atividade não epileptiforme foi observada em oito pacientes, sendo em quatro pacientes sem associação com atividade epileptiforme, houve um predomínio de ondas na faixa teta, intermitentes.

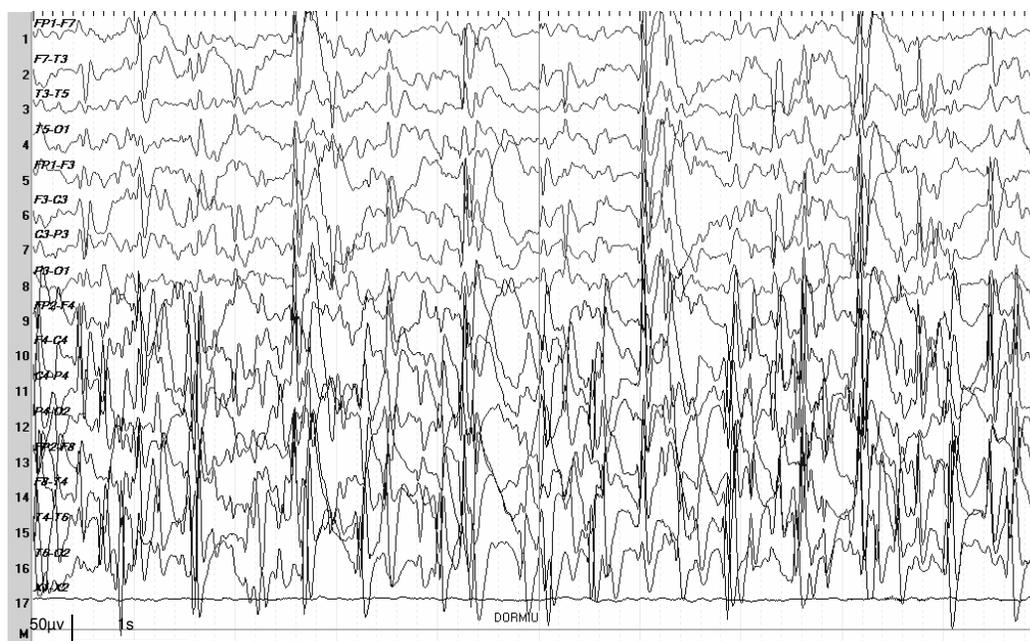
**Tabela 3- Achados Eletroencefalográficos**

<i>Pac</i>	<i>EEG</i>	<i>Atividade de Base</i>	<i>Atividade epileptiforme</i>	<i>Localização</i>	<i>Ativ N Epil</i>	<i>Localização</i>	<i>Ativação pelo sono</i>
1	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
2	Alt.	Normal	Focal	Frontais bil., máxima dir.	Sim	Generalizada pred. frontais	Não
3	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
4	Alt.	Normal	Não	-	Sim	RT esquerda	Não
5	Alt.	Normal	Focal	Temporal esq.	Sim	RT esquerda	Não
6	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
7	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
8	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
9	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
10	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
11	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
12	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
13	Alt.	Normal	Focal	Frontal bil. sincronas	Não	-	Não
14	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
15	Alt.	Normal	Focal	Frontal bil. sincronas	Não	-	Sim
16	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
17	Alt.	Normal	Não	-	Sim	RFCT bil., pred. esquerda	Não
18*	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
19	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
20	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
21*	Alt.	Len HCD	Focal	Atv. Epi. Cont.	Não	-	Sim
22	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
23	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
24*	Alt.	Len HCD	Focal	Atv. Epi. Cont.	Não	-	Sim
25*	Alt.	Len	Generalizada	-	Não	-	Não
26	Alt.	Len	Não	-	Sim	CT posterior	Não
27	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
28	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
29	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
30	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
31	Alt.	Normal	Focal	RTs ind.	Sim	RTs e Frontais	Sim
32*	Alt.	Len	Focal	EME	Não	-	Sim
33*	Alt.	Len HCD	Focal	EME	Não	-	Sim
34	Alt.	Len HCD	Não	-	Não	-	Não
35	Normal	Normal	Não	-	Não	-	Não
36*	Alt.	Len	Focal e generalizada	RFCT bil. freq. QP pouco freq.	Sim	RCT bil. pred. direita	Sim
37	Alt.	Len	Não	-	Não	-	Não
38*	Alt.	Normal	Não	-	Sim	Generalizadas pred. HCE	Não
39*	Alt.	Normal	Multifocal	Pred. C esq.	Não	-	Sim
40	Alt.	Len	Não	-	Não	-	Não

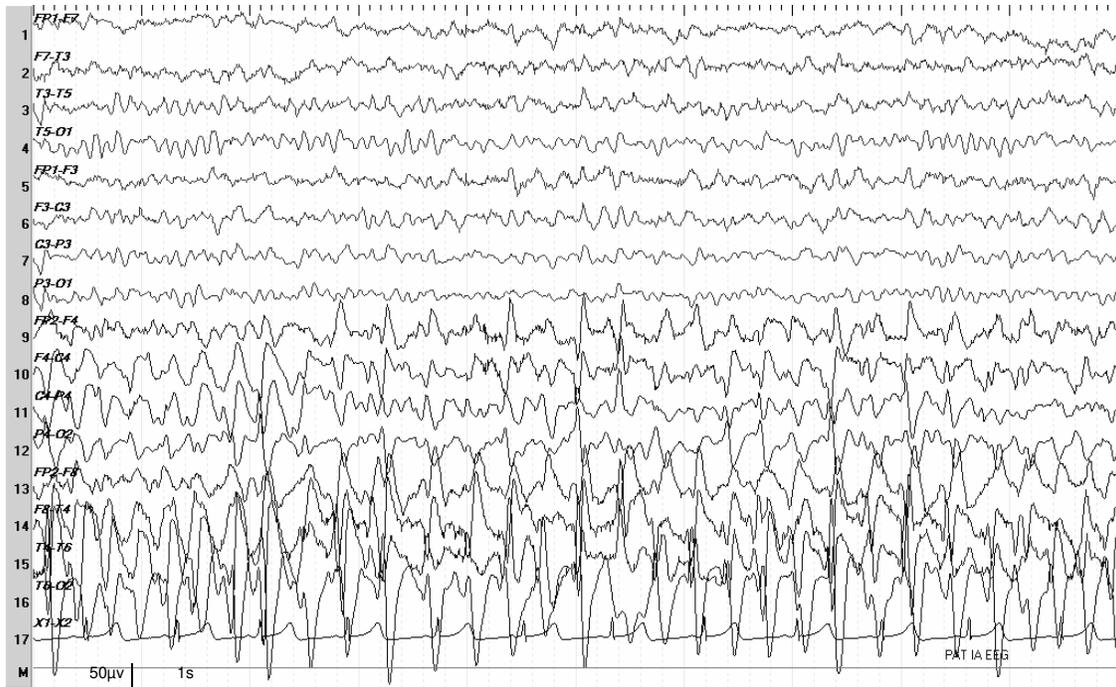
Legenda: Pac: Pacientes; Ativ N Epil: atividade não epileptiforme; Alt: alterado; Len: lentificação; HCD: hemisfério cerebral direito, HCE: hemisfério cerebral esquerdo, EME: estado de mal elétrico, Atv. Epi. Cont: atividade epileptiforme contínua, R: regiões, Ts ind: temporais independentes, F: frontal, C: central, P: parietal, Pred: predominantemente; Esq: esquerda, Bil: bilateral, \*: vídeo-EEG.



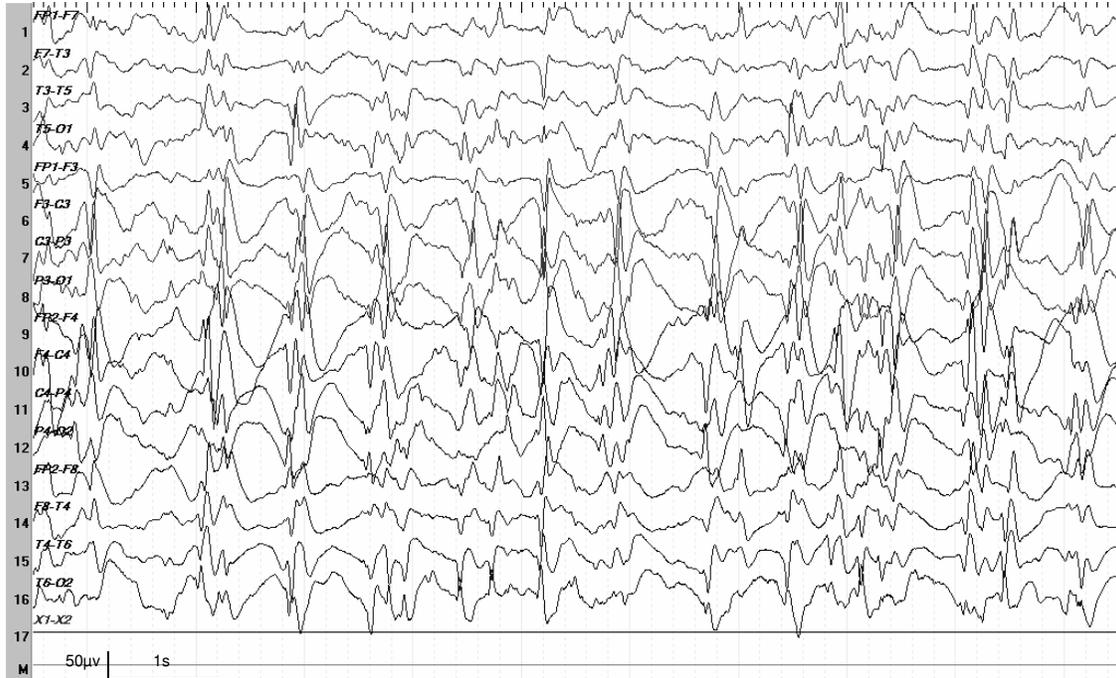
**Figura 1-** Registro eletroencefalográfico do paciente 21. Paciente em vigília. Complexos espícula e poliespícula onda lenta contínuos em região fronto-temporal direita, de muito alta amplitude. Filtro: 70 Hz, Constante de tempo: 0.3s, Sensibilidade: 10µv/mm.



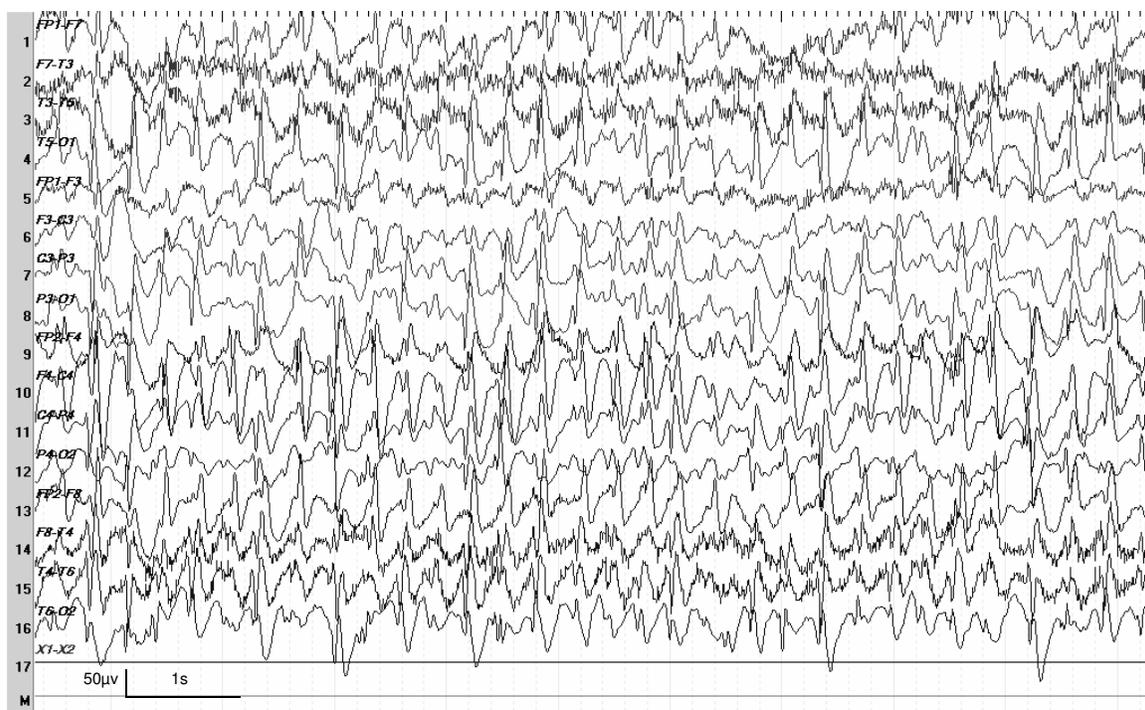
**Figura 2-** Registro eletroencefalográfico do paciente 21. Paciente em sono não REM. Complexos espícula e poliespícula onda lenta contínuos em regiões fronto-temporais bilaterais e síncronas. Filtro: 70 Hz, Constante de tempo: 0.3s, Sensibilidade: 10µv/mm.



**Figura 3-** Registro eletroencefalográfico do paciente 24. Paciente em vigília. Complexos espícula e poliespícula onda lenta contínuos na região fronto-centro-temporal direita. Filtro: 70 Hz, Constante de tempo: 0,3s, Sensibilidade: 10μv/mm.



**Figura 4-** Registro eletroencefalográfico do paciente 33. Paciente em vigília. Complexos espícula e poliespícula onda lenta contínuos, em regiões parasagitais bilaterais e síncronas. Filtro: 70 Hz, Constante de tempo: 0,3s, Sensibilidade: 10μv/mm.



**Figura 5-** Registro eletroencefalográfico do paciente 33. Paciente em sono não REM. Complexos espícula e poliespícula onda lenta contínuos generalizados. Filtro: 70Hz, Constante de Tempo: 0,3s, Sensibilidade: 15µv/mm.

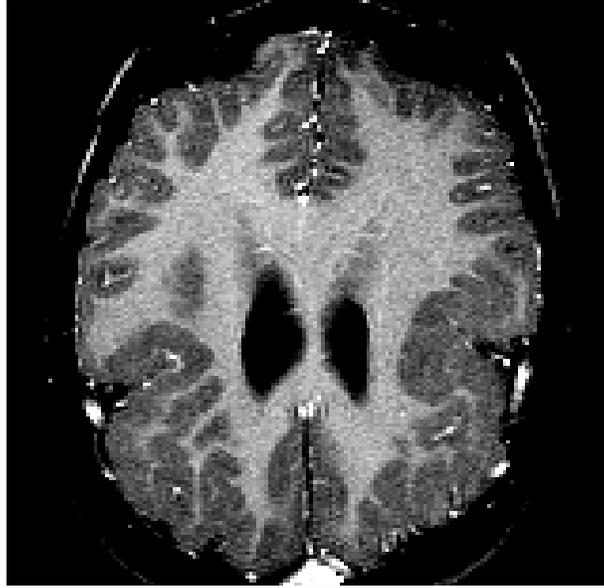
#### 4.5- Neuroimagem

As informações recolhidas em relação a neuroimagem constam na tabela 4. Entre os 40 pacientes listados, 16 apresentavam polimicrogiria holosylviana (40%) (Figura 6), 14 polimicrogiria bilateral parietal posterior (35%), quatro polimicrogiria generalizada (10%) (Figura 7), três pacientes com polimicrogiria hemisférica (7,5%) (Figura 8) e três pacientes com polimicrogiria frontal (7,5%).

**Tabela 4- Neuroimagem**

<i>Pacientes</i>	<i>Tipo de neuroimagem</i>	<i>Achados na Neuroimagem</i>
1	RM	PMG HS bilateral assimétrica pred. D
2	RM	PMG HS bilateral
3	RM	PMG BPPP
4	RM	PMG HS bilateral
5	RM	PMG HS bilateral assimétrica pred. D
6	RM	PMG BPPP
7	RM	PMG BPPP
8	RM	PMG BPPP
9	RM	PMG HS bilateral
10	RM	PMG HS bilateral
11	RM	PMG HS bilateral
12	RM	PMG BPPP
13	RM	PMG BPPP
14	RM	PMG HS bilateral
15	RM	PMG HS bilateral
16	RM	PMG BPPP
17	RM	PMG HS bilateral, assimétrica pred E
18	RM	PMG HS bilateral
19	RM	PMG BPPP
20	RM	PMG BPPP
21	RM	PMG HS assimétrica pred. D, AHD
22	RM	PMG HS bilateral
23	RM	PMG BPPP
24	RM	PMG HS bilateral assimétrica pred. D
25	RM	PMG Generalizada bilateral
26	RM	PMG HS bilateral
27	RM	PMG BPPP
28	RM	PMG BPPP
29	RM	PMG BPPP
30	RM	PMG BPPP
31	RM	PMG HS assimétrica pred. D
32	RM	PMG Hemisférica D, e porção medial de HCE
33	RM	PMG Hemisférica D
34	CT	PMG Hemisférica pred. D
35	RM	PMG Fronto-polar medial anterior bilateral
36	RM	PMG Generalizada bilateral e hipogenesia de corpo caloso, turrencefalia, MF hipocampais
37	RM	PMG Generalizada assim. Pred.D
38	RM	PMG Frontal E
39	RM	PMG Generalizada bilateral + Hipogenesia de porção cadual do vermis cerebelar e de copo caloso
40	RM	PMG Frontal E

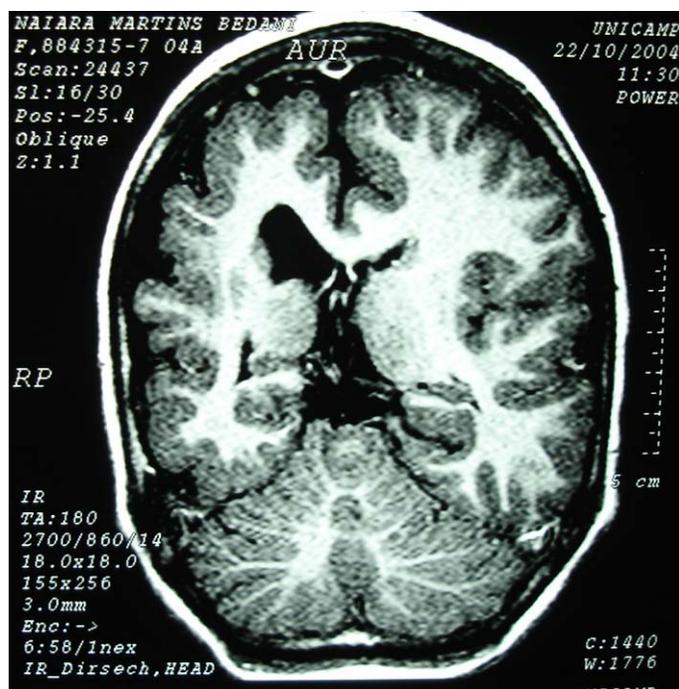
Legenda: CT - tomografia de crânio, RM- ressonância de crânio, PMG- polimicrogiria, HS- holosylviana, BPPP- polimicrogiria parietal posterior bilateral, Pred- predomínio, E- esquerda, D- direita, AHD- atrofia hipocampal direita, HCE- hemisfério cerebral esquerdo, MF- malformação.



**Figura 6-** Ressonância Magnética T1 coronal sem contraste. Polimicrogiria holosylviana bilateral



**Figura 7-** Ressonância Magnética T1 coronal sem contraste. Polimicrogiria generalizada bilateral.



**Figura 8-** Ressonância Magnética T1 coronal sem contraste. Polimicrogiria hemisférica direita.

#### 4.6- Comparação entre manifestações clínicas e eletroencefalográficas

Ao correlacionar os achados das manifestações clínicas, epiléticas e eletroencefalográficas com a neuroimagem (tabela 5) observou-se que: a) Dos pacientes com polimicrogiria holosylviana, sinais pseudobulbares foram presentes em 11 pacientes, hemiparesia em cinco, e um paciente com dupla hemiparesia. Três possuíam deficiência mental e cinco tinham epilepsia. O eletroencefalograma estava alterado em oito pacientes e atividade epileptiforme foi registrada em seis casos, com predomínio na região fronto-temporal, sendo que em dois pacientes foi registrada atividade epileptiforme contínua focal. Atividade não epileptiforme foi registrada em seis pacientes, com predomínio na região fronto-centro-temporal; b) Dos pacientes com polimicrogiria parietal posterior, cinco apresentavam sinais pseudobulbares e um possuía hemiparesia. Nenhum tinha alteração cognitiva ou epilepsia. Apenas um paciente apresentou ao eletroencefalograma atividade epileptiforme focal. c) Todos os pacientes com

polimicrogiria generalizada tinham sinal pseudobulbar, deficiência mental e epilepsia, sem controle medicamentoso. O quadro motor estava presente em três pacientes. Dos achados eletroencefalográficos, apenas um deles não apresentava atividade epileptiforme; d) Entre os pacientes com polimicrogiria hemisférica, todos apresentavam sinal pseudobulbar e hemiparesia de predomínio braquial. Na paciente de número 34, com idade inferior a um ano, observou-se, além do quadro piramidal deficitário e de liberação à esquerda, posição distônica de membro superior, dado que deverá ser reavaliado no decorrer dos próximos anos. Dois pacientes tinham deficiência mental e epilepsia, e um paciente atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Nos registros eletroencefalográficos, dois pacientes apresentaram EME focal. e) Pacientes com polimicrogiria frontal não possuíam sinal pseudobulbar e em um único paciente foi detectada hemiparesia. Epilepsia estava presente em dois pacientes. Nenhum apresentou atividade epileptiforme.

**Tabela 5-** Comparação das manifestações clínicas e atividade epileptiforme nos diferentes tipos de polimicrogurias.

Manifestações Clínicas	HS (n=16)	BPPP (n=14)	PG (n=4)	PH (n=3)	PF (n=3)	Total (n=40)
SP	11	5	4	3	0	23 (57,5%)
Alt. Motora	6	1	3	3	1	14 (35,0%)
DEL	12	12	0	0	1	25 (62,5%)
Alt. Cognitiva	3	0	4	2	1	10 (25,0%)
Epilepsia	5	0	4	2	2	13 (32,5%)
Atividade Epilept.	6	1	3	2	0	12 (30,0%)

Legenda: SP – sinal pseudobulbar, Alt. Motora – alteração motora, DEL – distúrbio específico de linguagem, Alt. Cognitiva – alteração cognitiva, Atividade epilept – atividade epileptiforme, HS – holosylviana, BPPP – bilateral parietal posterior, PG – polimicrogiria generalizada, PH – polimicrogiria holosylviana, PF – polimicrogiria frontal.

Na comparação das características clínicas entre dois grupos etários, maiores de 15 anos ou menores e iguais a 15 anos (Tabela 6), o sinal pseudobulbar foi mais freqüente entre os pacientes menores de 15 anos. As demais manifestações clínicas não apresentaram diferença entre os dois grupos etários.

**Tabela 6-** Comparação das características clínicas e faixas etárias

	<i>Idade (anos)</i>			<i>P</i>
	$\leq 15$ (n=25)	$> 15$ (n=15)	Total	
<b>Epilepsia</b>	<b>8 (32,0%)</b>	<b>5 (33,3%)</b>	<b>13 (32,5%)</b>	<b>1,000<sup>†</sup></b>
<b>DEL</b>	<b>17 (68,0%)</b>	<b>8 (53,3%)</b>	<b>25 (62,5%)</b>	<b>0,354<sup>*</sup></b>
<b>Alt. Motora</b>	<b>10 (40,0%)</b>	<b>4 (26,7%)</b>	<b>14 (35,0%)</b>	<b>0,392<sup>*</sup></b>
<b>SP</b>	<b>18 (72%)</b>	<b>5 (33,3%)</b>	<b>23 (57,5%)</b>	<b>0,017<sup>*</sup></b>
<b>Alt. cognitiva</b>	<b>6 (25%)</b>	<b>4 (26,7%)</b>	<b>10 (25,6%)</b>	<b>1,000<sup>†</sup></b>

Legenda: DEL – distúrbio específico de linguagem, Alt. Motora – alteração motora, SP – sinal pseudobulbar, Alt. Cognitiva – alteração cognitiva. <sup>\*</sup> Chi-quadrado, <sup>†</sup> teste exato de Fisher.

Ao analisarmos as diferentes manifestações clínicas correlacionando-as com a presença ou não de lentificação da atividade de base, a tabela 7 mostra que a atividade de base lentificada foi significativamente associada à presença de alteração cognitiva, alteração motora, bem como, de epilepsia. Entre os portadores de DEL houve uma relação inversa, isto é, DEL é a variável que têm maior associação com atividade de base normal.

**Tabela 7-** Comparação das características clínicas e atividade de base

	<i>Atividade de base</i>			<i>P</i>
	Lentificação(n =10)	Normal (n=30)	Total	
<b>Epilepsia</b>	<b>8 (80,0%)</b>	<b>5 (16,7%)</b>	<b>13 (32,5%)</b>	0,001 <sup>†</sup>
<b>DEL</b>	<b>1 (10,0%)</b>	<b>24 (80,0%)</b>	<b>25 (62,5%)</b>	<0,0001 <sup>†</sup>
<b>Alt. Motora</b>	<b>7 (70,0%)</b>	<b>7 (23,3%)</b>	<b>14 (35,0%)</b>	0,018 <sup>†</sup>
<b>Alt. Cognitiva</b>	<b>6 (66,7%)</b>	<b>4 (13,3%)</b>	<b>10 (25,6%)</b>	0,004 <sup>†</sup>
<b>SP</b>	<b>7 (70%)</b>	<b>16 (53,3%)</b>	<b>23 (57,5%)</b>	<b>0,471<sup>†</sup></b>

Legenda: DEL – distúrbio específico de linguagem, Alt. Motora – alteração motora, Alt. Cognitiva – alteração cognitiva, SP – sinal pseudobulbar. <sup>†</sup>teste exato de Fisher.

A tabela 8 mostra a presença de atividade epileptiforme entre as diversas manifestações clínicas. A atividade epileptiforme estava, significativamente, associada a epilepsia e deficiência mental. E a ausência desta atividade foi estatisticamente significativa em pacientes com DEL.

**Tabela 8-** Comparação das características clínicas e atividade epileptiforme

	<i>Atividade epileptiforme</i>			<i>P</i>
	Sim(n=12)	Não (n=28)	Total	
<b>Epilepsia</b>	<b>8 (66,7%)</b>	<b>5 (17,9%)</b>	<b>13 (32,5%)</b>	0,008 <sup>†</sup>
<b>DEL</b>	<b>4 (33,3%)</b>	<b>21 (75,0%)</b>	<b>25 (62,5%)</b>	0,030 <sup>†</sup>
<b>Alt. Motora</b>	<b>6 (50,0%)</b>	<b>8 (28,6%)</b>	<b>14 (35,0%)</b>	<b>0,281<sup>†</sup></b>
<b>Alt. Cognitiva</b>	<b>7 (58,3%)</b>	<b>3 (11,1%)</b>	<b>10 (25,6%)</b>	0,004 <sup>†</sup>
<b>SP</b>	<b>7 (58,3%)</b>	<b>16 (57,1%)</b>	<b>23 (57,5%)</b>	<b>0,944<sup>*</sup></b>

Legenda: DEL – distúrbio específico de linguagem, Alt. Motora – alteração motora, Alt. Cognitiva – alteração cognitiva, SP – sinal pseudobulbar. <sup>\*</sup>Chi-quadrado, <sup>†</sup>teste exato de Fisher.

#### 4.7- Comparação entre os tipos de polimicrogurias perisylvianas

Ao compararmos polimicroguria holosylviana e polimicroguria generalizada com polimicroguria bilateral parietal posterior (tabela 9): epilepsia, atividade epileptiforme, alteração da atividade de base, alteração cognitiva, alteração do exame motor e sinal pseudobulbar foram significativamente associados a polimicroguria holosylviana e polimicroguria generalizada.

**Tabela 9-** Comparação entre as polimicrogurias perisylvianas extensas e polimicroguria bilateral parietal posterior em relação às manifestações clínicas e eletroencefalográficas

	<i>Tipos de polimicrogurias</i>			<i>P</i>
	<b>BPPP (n=14)</b>	<b>HS-PG (n=20)</b>	<b>Total</b>	
<b>Epilepsia</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>9 (45,0%)</b>	<b>9 (26,5%)</b>	0,004 <sup>†</sup>
<b>DEL</b>	<b>12 (85,7%)</b>	<b>12 (60,0%)</b>	<b>24 (70,6%)</b>	<b>0,141<sup>†</sup></b>
<b>Alt. Motora</b>	<b>1 (7,1%)</b>	<b>9 (45,0%)</b>	<b>10 (29,4%)</b>	0,024 <sup>†</sup>
<b>Alt. Cognitiva</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>7 (35,0%)</b>	<b>7 (20,6%)</b>	0,026 <sup>†</sup>
<b>SP</b>	<b>5 (35,7%)</b>	<b>15 (75,0%)</b>	<b>20 (58,8%)</b>	0,022 <sup>*</sup>
<b>Ativ. de base</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>6 (30%)</b>	<b>6 (17,6%)</b>	0,031 <sup>†</sup>
<b>Atividade Epilept</b>	<b>1 (7,1%)</b>	<b>9 (45,0%)</b>	<b>10 (29,4%)</b>	0,024 <sup>†</sup>

Legenda: DEL – distúrbio específico de linguagem, Alt. Motora – alteração motora, Alt. Cognitiva – alteração cognitiva, SP – sinal pseudobulbar, Atividade epilept – atividade epileptiforme, HS – holosylviana, BPPP – bilateral parietal posterior, PG – polimicroguria generalizada. \*Chi-quadrado, †teste exato de Fisher.



## ***5- DISCUSSÃO***

Ao estudarmos as diferentes manifestações clínicas e eletroencefalográficas de pacientes portadores de polimicrogírias, os quais possuíam epilepsia e/ou DEL e os familiares dos pacientes com DEL, observamos que haviam correlações entre os achados clínicos, quando comparados com os achados eletroencefalográficos, bem como, com a topografia e extensão da lesão cortical. Assim, pacientes com malformações corticais restritas apresentavam sinais e sintomas sutis, enquanto acometimentos mais extensos foram relacionados com quadros clínicos mais exuberantes, ao encontro ao descrito na literatura (Guerrini et al., 1996, Ohtsuka et al., 2002).

Quando realizamos a comparação entre os dois grupos etários, observamos que os sinais pseudobulbares foram mais freqüentes nos pacientes com idade menor ou igual a 15 anos, este fato, talvez possa ser explicado pelo longo tempo de terapia fonoaudiológica, a qual estes pacientes são submetidos, acarretando, provavelmente, uma neuroplasticidade cerebral.

A análise das diferentes manifestações clínicas, correlacionando-as com os achados eletroencefalográficos, demonstrou que a presença de atividade epileptiforme, assim como, a presença da lentificação da atividade de base, teve associação significativa com epilepsia e alteração cognitiva. Isto pode ser explicado, pelo fato destas duas manifestações serem covariáveis do tipo e extensão da polimicrogíria, e as alterações eletroencefalográficas encontradas espelham, tanto a extensão da rede neuronal acometida, quanto o próprio uso de medicação antiepilépticas. A presença de lentificação da atividade de base esteve presente em pacientes com alteração motora, retratando também uma disfunção córtico-subcortical.

A comparação das manifestações clínicas com os achados eletroencefalográficos também demonstrou, que os pacientes portadores de DEL apresentavam eletroencefalogramas com ausências de lentificação ou atividade epileptiforme. Estes pacientes, em sua maioria, possuíam apenas um distúrbio específico do desenvolvimento, e provavelmente, menor desbalanço excitatório-inibitório, acometendo, talvez, apenas áreas corticais de associação. Um dos questionamentos feitos na literatura é se a presença da atividade epileptiforme seria um agente causal ou um achado concomitante ao DEL, o nosso estudo não encontrou associação desta manifestação clínica com alteração

eletroencefalográfica. No entanto, o fato dos nossos eletroencefalogramas terem sido feito durante o dia, apesar de prolongados e da sua grande maioria sob sono, podem ter diminuído a presença da atividade epileptiforme (Deonna, 1991; Echenne et al., 1992).

Como a classificação proposta por Barkovich et al. (2005) e a literatura mais recente são baseadas, primordialmente, nos dados de neuroimagem, levando em consideração a extensão e a localização do córtex polimicrogírico, a nossa discussão será apresentada segundo a topografia lesional.

### **5.1-Polimicrogiria perisylviana**

A polimicrogiria perisylviana foi o tipo morfológico mais comumente encontrado na nossa casuística, bem como em todos os trabalhos anteriormente publicados (Guerrini et al., 1998, Barkovich et al., 1999). A predileção pelo envolvimento da fissura de Sylvius (polimicrogiria holosylviana, polimicrogiria parietal posterior bilateral e a polimicrogiria generalizada), tem sido correlacionada à predisposição desta região a insultos isquêmicos ocorridos intra-útero (Barkovich et al., 1996, Van Bogaert et al., 1998).

O avanço da neuroimagem permitiu o diagnóstico de formas mais sutis de lesões corticais, envolvendo a fissura de Sylvius, e conseqüentemente, o quadro clínico da polimicrogiria perisylviana tornou-se mais amplo do que anteriormente descrito (Guerreiro et al., 2000, Montenegro et al., 2001).

Como os achados clínicos têm correlação com a extensão e topografia da lesão cortical, agrupamos as duas formas de polimicrogírias bilaterais e extensas (polimicrogiria holosylviana e generalizada) para compararmos com uma forma bilateral, porém mais restrita de lesão cortical (polimicrogiria parietal posterior).

Entre os pacientes com polimicrogiria holosylviana e generalizada, a maioria apresentou sinais pseudobulbares, havendo uma associação significativa entre estes tipos de polimicrogírias e o sinal clínico pesquisado, sendo o achado mais comum a movimentação de língua alterada e a sialorréia, respectivamente. Houve uma congruência com a literatura,

na qual os sinais pseudobulbares são descritos como característica clínica importante das polimicrogírias perisylvianas (Guerrini et al., 1998, Kuzniecky et al., 1998, Barkovich et al., 1999, Guerreiro et al., 2000).

O fato deste sinal clínico não estar presente na maioria dos pacientes com polimicrogíria parietal posterior, provavelmente, deve-se ao fato de incluirmos casos familiares com distúrbios específicos de linguagem sutis, como disartrias leves, que acabam sendo superados com o tempo e não são mais detectáveis ao exame neurológico, bem como, esta região não ser local de representação cortical de áreas motoras (Montenegro et al., 2001).

O quadro motor nos pacientes com polimicrogíria holosylviana teve predileção pelos membros superiores, assim como na série de Caraballo et al. (1998) e possuiu direta correlação com a extensão da lesão, apresentando significativa associação com a polimicrogíria holosylviana e generalizada, quando comparadas com a polimicrogíria parietal posterior bilateral (Kuzniecky et al., 1993, 1994, Barkovich et al., 1999, Chang et al., 2004, Montenegro et al., 2001).

Na avaliação cognitiva 20,5% dos nossos pacientes com polimicrogíria perisylviana, dos tipos holosylviana e generalizada, apresentaram deficiência mental, existindo, mais uma vez, uma associação significativa de quadro clínico mais grave com polimicrogírias perisylvianas extensas, quando comparadas com a polimicrogíria parietal posterior bilateral, na qual todos os pacientes apresentavam nível de inteligência normal. Esses dados se aproximam daqueles encontrados por Worster-Drought (1953, 1956), pois 63% de seus pacientes apresentavam níveis de inteligência normal, e não alcançamos os 75% de deficiência mental encontrado por Kuzniecky et al. (1994). A semelhança encontrada entre a nossa avaliação cognitiva e a dos pacientes estudados por Worster-Drought, deve-se ao fato destes pacientes apresentarem perfil clínico parecido.

### 5.1.1-Manifestações epilépticas

Quando analisamos as manifestações epilépticas encontradas no nosso estudo, nos diversos tipos de polimicrogiria (32%), é importante salientar a baixa faixa etária dos pacientes estudados, sendo que, em sua maioria, o acompanhamento ambulatorial foi iniciado por queixa de atraso na aquisição da linguagem. Ainda, muitos são familiares oligossintomáticos ou assintomáticos, que foram diagnosticados durante investigação do caso index. Nenhum paciente apresentava polimicrogiria parieto-occipital, nas quais epilepsia é essencial para configurar o quadro clínico (Barkovich et al., 1999, Montenegro et al., 2001).

Desta forma, há semelhança entre os dados encontrados entre os nossos pacientes com polimicrogiria holosylviana e polimicrogiria parietal posterior e os achados de Worster-Drought (1953, 1956) e Guerreiro et al. (2002), sendo o quadro pseudobulbar mais comumente encontrado do que o déficit motor ou a epilepsia. Novamente, o fato de uma parte de nossos pacientes serem provenientes de um ambulatório referenciado para distúrbios específicos de linguagem influenciou nossos achados. Este quadro clínico difere daquele encontrado por Kuzniecky et al. (1994), pois seu estudo foi realizado em um centro de referência para epilepsia, e 60% de seus pacientes tinham síndrome piramidal.

A idade média de início das crises foi menor de 4,0 anos, comparado com 7,9 anos encontrados por Kuzniecky et al. (1989, 1993, 1994) e 6,1 anos no trabalho de Ohtsuka et al. (2002). Os tipos de crises encontrados foram multiformes: mioclônicas, crises parciais simples motoras, crises parciais complexas, crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG), sendo que as crises parciais e CTCG foram as mais encontradas, semelhantes a Caraballo et al. (1998) e Barkovich et al. (1999).

Dos pacientes com polimicrogiria holosylviana e generalizada 45% apresentavam epilepsia, sendo uma manifestação ainda mais habitual e de pior controle medicamentoso entre os pacientes com lesões mais extensas, isto é, na polimicrogiria generalizada (Chang et al., 2004). Estes dados foram semelhantes aos encontrados por Barkovich et al. (1999), nos quais 44% dos pacientes eram portadores de epilepsia, mas ficaram bem aquém dos 87% encontrados por Kuzniecky et al. (1994). Epilepsia não foi diagnosticada em nenhum paciente com polimicrogiria parietal posterior, assim como em nenhum dos pacientes descritos por Worster-Drought (1953, 1956).

### 5.1.2-Achados eletroencefalográficos

Apesar de terem sido encontradas relevantes anormalidades eletroencefalográficas, que serão prontamente abordadas, a maioria dos pacientes com polimicrogiria perisylviana apresentava eletroencefalogramas normais, o que se deve ao grande número de pacientes com lesões corticais restritas.

Ao analisar a presença de atividade epileptiforme entre os três tipos de polimicrogiria perisylviana, observamos que, esta alteração foi associada as polimicrogurias holosylviana e generalizada, quando comparada a polimicrogiria parietal posterior bilateral, porque quanto maior a extensão da lesão estrutural, maior o desarranjo citoarquitetural e o desbalanço excitatório-inibitório e, conseqüentemente, as anormalidades epileptiformes detectadas no eletroencefalograma.

Todos os pacientes estudados com polimicrogiria holosylviana demonstraram atividade epileptiforme focal, localizada em região fronto-temporal. Esse achado de atividade epileptiforme frontal coincide com os encontrados por Caraballo et al. (1994), Ohtsuka et al. (2004) e Wichert et al. (2004). Para Guerrini et al. (1998) e Kuzniecky et al. (1993, 1994) as regiões centro-temporais costumam ser, primordialmente, envolvidas com atividade epileptiforme, acompanhando a polimicrogiria existente ao redor da fissura de Sylvius. É limitado o relato na literatura de anormalidades não epileptiformes na síndrome perisylviana, os nossos achados, na polimicrogiria holosylviana, demonstraram um acometimento de predomínio de ondas teta, intermitentes, em região fronto-centro-temporal, mas não foram sugestivos de lesão estrutural.

A localização das atividades epileptiformes detectadas nos registros de pacientes com polimicrogiria perisylviana, apresentaram um acometimento difuso da região temporal, diferente do observado nas epilepsias benignas da infância com espículas centro-temporais, nas quais o temporal médio é habitualmente mais envolvido (Duran et al., 2003).

Entre os pacientes portadores de polimicrogiria generalizada, quase todos apresentaram atividade epileptiforme, generalizada ou multifocal, havendo correlação entre a atividade epileptiforme generalizada e a presença de mioclonias. Existem poucos relatos na literatura sobre anormalidades eletroencefalográficas nesta forma de polimicrogiria, sendo algumas focais e outras generalizadas (Chang et al., 2004).

Os dois pacientes com atividade epileptiforme contínua apresentavam lesão holosylviana bilateral com evidente assimetria, e um destes tinha em associação atrofia hipocampal direita. Nenhum dos pacientes apresentava crise atônica ou de ausência atípica, sendo a atividade epileptiforme contínua um achado eletroencefalográfico, pois mantinham bom controle das crises parciais motoras, e o único dado clínico coletado em anamnese dirigida foi uma piora do rendimento escolar. Não há relatos na literatura do achado eletroencefalográfico de atividade epileptiforme contínua, apenas de atividade contínua durante o sono, mas traçando um paralelo, Ohtsuka et al. (2002) apresentaram um paciente com EMES que só possuía crises motoras esporádicas e na descrição feita por Guerrini et al. (1998) de pacientes com EMES e polimicrogiria perisylviana como agente causal, o paciente que apresentou EMES lateralizado foi o único a não apresentar crise de ausência atípica.

O nosso paciente número 21 tinha complexos espícula onda lenta em região fronto-temporal direita contínuos, tornando-se a descarga bilateral e síncrona durante o sono. O paciente número 24 apresentava complexos espícula onda lenta e ondas agudas contínuos na região fronto-centro-temporal direita, máxima temporal posterior direita, intensificados pelo sono. Ohtsuka et al. (2002) descreveram cinco pacientes com polimicrogiria multilobar unilateral, sem envolvimento da região perisylviana, que evoluíram com EMES, e os eletroencefalogramas destes casos eram quase todos assimétricos e por vezes observados apenas unilateralmente.

Analisando-se detalhadamente as imagens destes dois pacientes, em pelo menos um deles (número 21), observa-se que na área polimicrogírica que se estende de forma assimétrica ao longo de toda a fissura de Sylvius, há áreas onde não é possível fazer uma diferença absoluta entre córtex polimicrogírico e paquigiria ou mesmo áreas associadas de displasias corticais focais. Esta diferenciação está além do poder resolutivo da nossa técnica de imagem. No entanto, Barkovich et al. (2005) em sua classificação mais recente, reuniram dentro do mesmo grupo III (malformação devido a anormalidades da organização cortical) as polimicrogurias e as displasias corticais focais sem células em balão, considerando esses achados concomitantes temporalmente. Em vista desta superposição, provavelmente é possível acharmos áreas displásicas dentro da extensa área

polimicrogírica. Assim, analisando-se as anormalidades eletroencefalográficas destes dois pacientes onde há atividade epileptiforme contínua focal com certa ritmicidade, tanto em vigília quanto em sono, levantamos o questionamento de que represente uma característica intrínseca do tecido epileptogênico polimicrogírico, o que já está bem estabelecido nas displasias corticais focais (Palmini et al., 1995, Gambardella et al., 1996).

## **5.2-Polimicrogíria hemisférica**

Na polimicrogíria hemisférica, todos os nossos pacientes apresentaram a lesão polimicrogírica dispersa em hemisfério cerebral, mas sem o proeminente acometimento da fissura perisylviana, observado nos casos de polimicrogíria generalizada, ou a alteração no movimento conjugado do olhar, sugestivo de polimicrogíria fronto-parietal (Chang et al., 2004). Assim optamos por classificá-la separadamente.

Todos os componentes deste grupo apresentaram alteração motora, compatível com uma lesão cortical assimétrica. Epilepsia e alteração cognitiva também foram achados freqüentes, espelhando uma lesão estrutural extensa.

Foi neste grupo que dois casos de EME foram detectados. Observou-se atividade epileptiforme em ambas as regiões parasagittais bilaterais e síncronas, máximas à direita, e com freqüência estas descargas precediam atividade epileptiforme generalizada (bissincronia secundária). As descargas foram intensificadas pelo sono, quando se propagaram para áreas adjacentes. Em um paciente foi registrada crise clínica de ausência atípica atônica, mas não houve alteração do traçado neste momento, apenas excesso de artefatos musculares. O outro paciente apresentou apenas crises parciais motoras infrequentes, que não foram possíveis de serem registradas. Ambos os pacientes, entretanto, apresentaram piora do déficit motor e pseudobulbar durante os períodos de EME. A introdução dos derivados benzodiazepínicos não influenciou no controle das crises do paciente número 32 e não alterou o traçado eletroencefalográfico de nenhum dos dois pacientes.

Desta forma, observamos que os dois pacientes com EME e os dois com atividade epileptiforme contínua (dois com polimicrogiria hemisférica e dois com polimicrogiria holosylviana), apresentavam assimetria do acometimento cortical, assim como, encontrado em sete dos nove pacientes de Guerrini et al. (1998), e em todos os pacientes de Caraballo et al. (1998) e de Ohtsuka et al. (2002). Não há relato na literatura se esta assimetria inter-hemisférica predisporia a presença do EMES. No entanto, em acometimentos extensos e bilaterais, como na polimicrogiria generalizada, não houve na nossa casuística nem na literatura, a presença do EME ou atividade epileptiforme contínua focal. É importante salientar, que os quatro pacientes apresentaram atividade epileptiforme focal e o achado foi detectado tanto em vigília quanto em sono, apenas intensificado por este. Não conseguimos precisar a idade de início de três dos quatro pacientes com alterações eletroencefalográficas, pois este foi um achado de exame durante investigação pontual, sem possuímos eletroencefalogramas anteriores. A exceção foi o paciente número 32, o qual teve eletroencefalograma anterior com descargas focais esparsas e houve mudança do padrão aos quatro anos de idade, coincidindo com a faixa etária encontrada na literatura (Caraballo et al., 1998, Guerrini et al., 1998).

### **5.3-Polimicrogiria frontal**

A polimicrogiria frontal foi o achado de três pacientes, e assim como na literatura nenhum dos nossos pacientes apresentava sinal pseudobulbar (Barkovich et al., 1999, Guerrini et al., 2000). O paciente que não tinha déficit motor associado apresentava polimicrogiria fronto-polar, sendo a alteração cognitiva de elaboração e planejamento os achados mais significantes.

A epilepsia foi mais freqüente em nossa casuística do que na de Guerrini et al. (2000), mas isto pode ser explicado pela média de idade dos nossos pacientes (14 anos) o que foi maior do que a dos pacientes descritos por Guerrini (7 anos) e/ou pela nossa pequeno número de pacientes. As crises variaram de parciais simples motoras noturnas, crises hipermotoras e crises parciais complexas, semelhantes aos dados da literatura (Barkovich et al., 1999, Guerrini et al., 2000). A resposta terapêutica foi variada, como

descrito na literatura (Guerrini et al., 2000), um paciente (número 38) apresentou epilepsia de difícil controle e foi realizada ressecção cirúrgica da área polimicrogírica com 11 anos, evoluindo sem crises no pós-operatório imediato, e o paciente número 40 apresentou bom controle terapêutico inicial, mas atualmente apresenta maior frequência de crises epiléticas.

Os exames eletroencefalográficos não registraram atividade epileptiforme, exceto os eletroencefalogramas do paciente número 38, prévios à cirurgia, que demonstravam atividade epileptiforme em regiões fronto-centro-temporais com predomínio no hemisfério cerebral esquerdo (hemisfério comprometido) e na região frontal. Dos pacientes estudados por Guerrini et al. (2000) com epilepsia e polimicrogiria frontal, todos apresentaram atividade epileptiforme frontal.



## ***6- CONCLUSÕES***

1. Os sinais pseudobulbares são mais freqüentes entre os pacientes com idade menor ou igual a 15 anos.
2. Epilepsia e alteração cognitiva têm associação com a presença de atividade epileptiforme, bem como, com lentificação da atividade de base; e a presença de DEL tem uma relação inversa com estes achados eletroencefalográficos.
3. A maioria dos nossos pacientes apresenta exames eletroencefalográficos normais.
4. Na polimicrogiria holosylviana, as atividades epileptiformes, quando presentes, predominam na região fronto-temporal e as anormalidades não epileptiformes predominam na região fronto-centro-temporal.
5. EME pode ocorrer em polimicrogiria hemisférica e atividade epileptiforme contínua focal pode ocorrer em polimicrogiria holosylviana bilateral assimétrica com provável displasia cortical associada.
6. A ativação da atividade epileptiforme pelo sono é um achado freqüente em nossa casuística.
7. Existe correlação direta entre as manifestações clínicas e anormalidades eletroencefalográficas e extensão do córtex polimicrogírico.
8. Epilepsia, alteração cognitiva e déficit motor assimétrico são características clínicas encontradas nas polimicrogurias hemisféricas.
9. Epilepsia, alteração do exame motor, sinal pseudobulbar, atividade epileptiforme e lentificação da atividade de base têm associação com as polimicrogurias perisylvianas de acometimento mais extenso (polimicrogiria holosylviana e generalizada).

10. Polimicrogiria parietal posterior bilateral apresenta quadro clínico mais brando, quando comparada com as outras polimicrogurias perisylvianas, e em sua grande maioria, eletroencefalogramas normais.



## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Ambrosetto G, Tassinari CA. Sleep-related focal motor seizures in bilateral central macrogyria. *Ann Neurol* 1999; 28:840-841.

American EEG Society. Guidelines in EEG. *J Clin Neurophysiol* 1986; 3:131-168.

American EEG Society. Guideline one: minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1994a; 11:2-5.

American EEG Society. Guideline four: standards of practice in clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1994b; 11:14-15.

American EEG Society. Guideline seven: a proposal for standards montages to be usede in clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1994c; 11:30-36.

American EEG Society. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1994d; 11:88-110.

American Clinical Neurophysiology Society. Indication for obtaining an EEG. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15:76-77.

Barkovich AJ, Henver R, Guerrini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR* 1999; 20:1814-1821.

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2005, 65:1873-1887.

Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:1-16.

Bast T, Ramantani G, Boppel T, Metzke T, Ozkan O, Stippich C, et al. Source analysis of interictal spikes in polymicrogyria: Loss of relevant cortical fissures requires simultaneous EEG to avoid MEG misinterpretation. *Neuroimage* 2005; 25:1232-1241.

Burneo J, Bebin M, Kuzniecky R, Knowlton RC. *Epilepsy Research* 2004; 62:125-133.

Bordarier C, Robain O. Microgyric and necrotic cortical lesions in twins fetuses: original cerebral damage consecutive to twinning? *Brain Dev* 1992; 14:174-178.

Bielschowsky M. Uber mikrogyria. *J Psychol Neurol* 1918; 22:1-47.

Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. A particular type of epilepsy in children with hemiparesis associated with unilateral polymicrogyria. *Epilepsia* 1999; 40:865-871.

Chang BS, Piao X, Giannini C et al. Bilateral generalized polymicrogyria (BGP): A distinct syndrome of cortical malformation. *Neurology* 2004; 62:1722-1728.

Commission on classification and terminology of the international league Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.

Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 8:288-298.

Duran MH, Fonseca LC. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: high and low central focus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(4):974-978

Echenne B, Chemenal R, Rivier F et al. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev* 1992; 14:216-225.

Gambardella A, Palmi A, Andermann F, et al. Usefulness of focal rhythmic discharge on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98 (4)243-9.

Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB, Kuzniecky R, Silver K, Bogaert P, et al. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol* 2000; 48:39-48.

Guerreiro MM, Hage SRV, Guimarães CA, Abramides DV, Fernandes W, Pacheco PS, Piovesana AM, Montenegro MA, Cendes F. Developmental language disorder associated with polymicrogyria. *Neurology* 2002; 59:245-250.

Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M et al. Multilobar polymicrogyria, intractable attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998; 51:504-512.

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1958; 10:371-375.

Jayakar PB, Seshia SS. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8:299-311.

Kobayashi E, Bagshaw AP, Jansen A, Andermann F, Andermann E, Gotman J et al. Intrinsic epileptogenicity in polymicrogyric cortex suggested by EEG-fMRI BOLD response. *Neurology* 2005; 64:1263-1266.

Kobayashi K, Ohtsuka Y, Ohno S, Tanaka A, Hiraki Y, Oka E. Age related clinical and neurophysiologic characteristics of intractable epilepsy associated with cortical malformation. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl.6):24-28.

Kobayashi K, Tanaka A, Kobayashi K, Ohta H, Abiru K, Nakano K, et al. Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. *Brain and Development* 2002; 4:758-765.

Kuzniecky R, Andermann F, Tmpieri D, Melanson D, Olivier A, Leppik I. Bilateral central macrogyria: epilepsy, pseudobulbar palsy, and mental retardation – a recognizable neuronal migration disorder. *Ann Neurol* 1989; 25: 574-554.

Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R and the CBPS Multicenter Collaborative Study. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet* 1993; 341:608-612.

Kuzniecky R, Andermann F, and CBPS Study Group. The congenital bilateral perisylvian syndrome: imaging findings in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994a; 15:139-144.

Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Infantile spasm: an early epileptic manifestation in some patients with the congenital bilateral perisylvian syndrome. *J Child Neurol* 1994b; 9:420-423.

Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R and the CBPS Multicenter Collaborative Study. The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurology* 1994c; 44:379-385.

Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R and the CBPS Study Group. The congenital bilateral perisylvian syndrome. In Guerrini R, Andermann F, Canapichi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P, eds. *Dysplasias of cerebral cortex epilepsy*. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers 1996:271-277.

Leventer RJ, Mills PL, Dobyns WB. X linked malformation of cortical development. *Am J Med Genet (Semin. Med. Genet)* 2000; 97:213-220.

Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Cendes F. Bilateral posterior parietal polymicrogyria: a mild form of congenital bilateral perisylvian syndrome? *Epilepsia* 2001; 42:845-849.

Morikawa T, Seino M, Watanabe M. Long-term outcome of CSWS syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA. *Continuous spike and waves during slow sleep*. London: John Libbey 1995; 27-36.

Rapin I. Understanding childhood language disorders. *Current opinion in Pediatrics* 1998; 10:561-566.

Richman DP, Stewart RM, Caviness VS. Cerebral microgyria in a 27-weeks fetus: an architectonic and topographic analysis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974; 33:374-384.

Robain O. Introduction to the pathology of cerebral cortical dysplasias. In Guerrini R, Andermann F, Canapichi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P, eds. *Dysplasias of cerebral cortex epilepsy*. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers 1996:1-9.

Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, et al. Epilepsy continuous spike and wave during slow sleep-otherwise describe as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence* 2<sup>nd</sup> ed. London: John Libbey, 1992: 245-256.

Van Bogaert P, Donner C, David P, Rodesch F, Avni EF, Szliwowski HB. Congenital bilateral perisylvian syndrome in a monozygotic twin with intrauterine death of the co-twin. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:166-171.

Veggiotti P, Beccaria F, Guerrini R, et al. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999; 40 (11):1593-601.

Wechsler D. Test de inteligencia para preescolares. Buenos Aires: Paidós, 1991.

Wechsler D. Escala de inteligência para crianças, 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

Wechsler D. Intelligence scale for adults – revised. New York: The Psychological Corporation, 1981.

Worster Drought C. Speech disorders in children o school age. *Med Press* 1953; 230:419-426.

Worster Drought C. Congenital suprabulbar paresis. *J Laryng* 1956; 70:453-463.

Worster Drought C. Speech disorders in children. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10:427-440.



## ***8- ANEXO***

**CLASSIFICAÇÃO DAS MALFORMAÇÕES DO DESENVOLVIMENTO  
CORTICAL ( BARKOVICH ET AL., 2005)**

**GRUPO III -MALFORMAÇÃO DECORRENTE DA ORGANIZAÇÃO  
CORTICAL ANORMAL**

1. Polimicrogiria unilateral
  - a. Polimicrogiria hemisférica unilateral
  - b. Polimicrogiria focal unilateral
  
2. Síndromes de polimicrogiria bilateral
  - a. Polimicrogiria generalizada bilateral
  - b. Polimicrogiria frontal bilateral
  - c. Polimicrogiria Perisylviana bilateral
    - i. Autossômico dominante
    - ii. Ligado ao X
    - iii. Autossômico recessivo
  - d. Fronto-parietal bilateral com displasia cerebelar e de substância branca
  - e. Polimicrogiria parieto-occipital parassagital bilateral
  - f. Polimicrogiria occipital mesial bilateral
  - g. Polimicrogiria parietal lateral bilateral

3. Polimicrogíria como parte de anomalias congênitas múltiplas / síndromes de retardo mental
- a. Síndrome de Adams-Oliver
  - b. Síndrome de Aicardi
  - c. Síndrome de Arima
  - d. Síndrome óculo-cérebro-cutânea
  - e. Síndrome de Gallway-Mowat
  - f. Microssíndrome
  - g. Displasia Tanatofórica