

ANDRÉ LUIS FERNANDES PALMINI

**DISPLASIAS CORTICAIS ASSOCIADAS À
EPILEPSIA: Delineamento de uma nova síndrome,
revisão de conceitos localizacionais e proposta de
uma nova classificação**

**Tese de doutorado apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas, Pós-Graduação em Neurociências.**

Orientador

Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Co-orientador

Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Dezembro, 1996

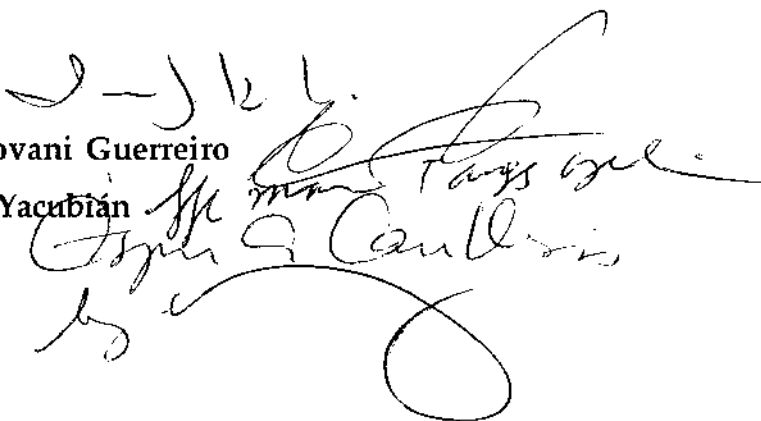
Banca examinadora da tese de doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Co-orientador: Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Membros:

1. Prof. Dr. Américo Sakamoto
2. Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
3. Prof. Dra. Elza Márcia Targas Yacubian
4. Prof. Dr. Éspér A. Cavalheiro
5. Prof. Dr. Sérgio Rosenberg

Handwritten signatures of the five members of the examination board, corresponding to the list on the left. The signatures are written in black ink and are somewhat stylized.

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Doutor em Neurociências pelo Médico ANDRÉ LUIZ FERNANDES PALMINI (Área: Neurologia).

CPGN/FCM/UNICAMP, 23 de dezembro de 1996

CARLOS ALBERTO MANTOVANI GUERREIRO
Orientadora (mat. 04738-4)

“... I knew my true face and my sole duty: to work this face with as much patience, love and skill as I could manage. To “work” it? What did that mean? It meant to turn this flame into light, so that death would find nothing of me to take. For this was my greatest ambition: to leave nothing for death to take - nothing but a few bones.”

Nikos Kazantzakis

Aos meus pais, pelo exemplo que sempre me deram.

À Liliam, com amor e admiração, pelo passado, presente e futuro.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Carlos Alberto e Marilisa Mantovani Guerreiro, pela oportunidade, confiança, apoio, amizade e, principalmente, pela parceria;

Ao meu professor, colega e amigo, Jaderson Costa da Costa, pelo incentivo diário, por valorizar a ciência, e pelos pacientes que estudamos juntos e compõem parte da amostra desta tese;

Aos meus demais colegas do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS - Porto Alegre, Mirna Poruguez, Eduardo Paglioli e Eliseu Paglioli Neto, Sérgio Raupp, Oswaldo Estrela Anselmi, Lisiane Nectoux Hilário e Ney Azambuja, pelo excelente ambiente de coleguismo e amizade, permitindo o estudo e tratamento conjunto de diversos pacientes incluídos neste trabalho;

Aos meus colegas do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS, Magda Nunes, Luis Fernando Garcias da Silva e Luis Vega Gutierrez pelos pacientes com displasia cortical que encaminharam aos cuidados do Programa de Cirurgia da Epilepsia e que foram incluídos nesta tese;

À Lígia Coutinho, brilhante neuropatologista, pelos muitos momentos de discussão e reflexão sobre os aspectos histológicos das displasias corticais, que resultaram num estudo específico apresentado aqui;

Aos neuro-radiologistas Cláudio Pitta Pinheiro e Flávio Aesse, pelos tantos ensinamentos em neuroimagem, e pelos estudos diagnósticos de vários pacientes com displasias corticais;

Aos meus colegas, ex-residentes e estagiários do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS, Pedro Rosa Neto, Cláudia Godinho, Maria Paula Rodrigues, Maurício Friedreich e Andréia Oliveira, pelo apoio e ajuda na coleta de dados;

À Maria Elisa Calcagnotto, colega e amiga, pelo auxílio estratégico e pelo estímulo constante;

A Frederick e Eva Andermann, do Montreal Neurological Institute, muito menos por terem despertado em mim o interesse pelas displasias corticais, e muito mais pelos íntimos laços de amizade que tornaram tão agradável e produtiva minha estada em Montreal;

A **François Dubeau e Antônio Gambardella**, respectivamente do Montreal Neurological Institute e do Istituto di Scienze Neurologiche de Catanzaro, Itália, por terem ajudado na coleta e análise dos dados ao longo dos anos;

A **Hyoung-Ihl Kim, Ha-Young Choi, Chang-Oh Chung e Hyoun-Hee Kim**, da Chonbuk National University e Dong-Kwangju Hospital, Coreia do Sul, pela forte amizade a despeito das diferenças culturais, pela disposição de estudar comigo diversos pacientes coreanos com displasia cortical, (e por me introduzirem na saborosa e apimentada culinária coreana);

Aos **pacientes brasileiros, canadenses e coreanos**, com quem tanto aprendi e sigo aprendendo;

Em especial, à **pessoa admirável do Professor Pierre Gloor**, do Instituto Neurológico de Montreal, por ter um dia acreditado que valia a pena dar uma chance a um então residente de neurologia da longínqua Porto Alegre, *Brazil*.

Lista de figuras

Figura 1:	139
Figura 2:	140
Figura 3:	140
Figura 4:	141
Figura 5:	142
Figura 6:	143
Figura 7:	144
Figura 8:	144
Figura 9:	145
Figura 10:	145
Figura 11:	146
Figura 12:	146
Figura 13:	147
Figura 14:	147
Figura 15:	148
Figura 16:	148
Figura 17:	149
Figura 18:	150
Figura 19:	150
Figura 20:	151
Figura 21:	152
Figura 22:	153

Lista das tabelas

Tabela 1	155
Tabela 2	165
Tabela 3	167
Tabela 4	175
Talela 5	181

Lista de abreviaturas

CNUH: Chonbuck National Unuversity Hospital

CONT: Grupo controle

DCFTT: Displasia cortical focal tipo Taylor

DEC-ECOG: Descargas epileptogênicas contínuas na eletrocorticografia

DEC-EEG: Descargas epileptogênicas contínuas no eletroencefalograma

DNA: ácido desoxirribonucleico

DP: Desvio padrão

ECOG: Eletrocorticografia

EEG: Eletroencefalograma

GFAP: glial fibrillary acidic protein

HMG: Hemimegalencefalia

MNI: Montreal Neurological Institute

ms: milisegundos

PCE-PUCRS: Programa de Cirurgia da Epilepsia-Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

PCR: Polimerase chain reaction

PMG: polimicrogiria

QI: coeficiente de inteligência

RM: Ressonância magnética

RNA:ácido ribonucleico

SCD: Síndrome do córtex duplo

SCH:Esquizefalia

SPECT: Single photon emission computed tomography

T: Testa

Legenda para as tabelas:

* em anos, a menos que especificamente indicado; **Alt**=alterações; **alt**=alteração;

AMS=área motora suplementar; **ang**=angioma **bilat**=bilateral(ais); **C**=central;

calcif=calcificação; **CPC**=crises parciais complexas; **CPS**=crises parciais simples

sensoriais; **CT 1**=EMI 1010; **CT 2**=GE 9800; **Ctx**=córtex; **D**=lado ou hemisfério direito;

DAE=drogas antiepilépticas; **desc**=descargas; **Desenv**=desenvolvimento;

displ=displásica; **Drop att**= drop attacks; **E**= lado ou hemisfério esquerdo;

ECoG=eletrocorticograma; **EEG**=eletrencefalograma; **Encef**=encefalite; **EPC**=epilepsia

partialis continua; **epilept**= epileptogênicas; **ex**=exame; **F**=frontal; **FSIQ**=Quociente de

inteligência; **gen**=generalizadas; **Hemianop**=hemianopsia; **Hemihipoest**=hemihipoestesia;

Hemimeg=hemimegalencefalia; **Hemip**=hemiparesia; **Hemisf**=hemisfério;

HFX=hemisferectomia; **Hist**=história; **indep**=independente(s); **infl**=inflamatório;

Ins=insular; **Lesionect**=lesionectomia; **Macrog**=macrogyria; **MAV**=malformação artério-

venosa; **Miocl**=mioclonias; **MSD**=membro superior direito; **MST**=transecção subpial

múltipla; **N**=neurônios; **N/A**= não aplicável; **O**=occipital; **Op**= opérculo; **P**=parietal;

parac=paracentral; **parassag**=parassagital; **PMG**=polimicrogyria; **pré-exc**=pré excisional;

pred=predomínio; **P Mot**= crises parciais simples motoras; **pós-exc**=pós-excisional; **pós-**

op=pós-operatório; **post**=posterior; **pred**=predomínio; **proc**=processo; **Proc**

exp=processo expansivo; **Pte**=paciente; **refrat**=refratárias; **RM 1**=Philips Gyroscan

0.5Tesla; **RM 2**=Philips Gyroscan 1.5Tesla; **RM 3**=Siemens Magnetom 0.5Tesla; **RM**

4=Siemens Magnetom 1.0Tesla; **R Mental**=retardo mental; **SBS**=sincronia bilateral

secundária; **Sec G**=crises secundariamente generalizadas; **simet**=semétrica;

Sindr=síndrome; **T**= temporal; **TCG**=crises tônico-clônicas generalizadas;

Tec=tecido; **Temp**=temporal.

Índice

I INTRODUÇÃO	1
1 Apresentação e Justificativa	2
2 Revisão da Literatura	6
2.1 Mecanismos de formação do córtex cerebral	6
2.1.1 Proliferação celular e migração para o córtex	6
2.1.2 Posicionamento das células no córtex cerebral	10
2.1.3 Divisão funcional do córtex cerebral	12
2.2 Fisiopatogenia, propostas atuais de classificação e caracterização por neuroimagem das displasias corticais localizadas	15
2.2.1 Identificação anatômica das displasias corticais	15
2.2.2 Polimicrogiria e esquizecefalia	17
2.2.3 Displasias corticais focais tipo Taylor	19
2.2.4 Hemimegalencefalia	21
2.2.5 Heterotopias nodulares focais	21
2.3 Características clínicas e eletrográficas das displasias corticais localizadas	23
2.3.1 Alterações motoras	23
2.3.2 Alterações cognitivas	24
2.3.3 Crises epiléticas	25
2.3.4 Anormalidades eletrográficas	27
2.3.5 Tratamento cirúrgico	27
2.4 Epilepsia partialis continua (EPC)	29
2.5 Displasias corticais difusas ou generalizadas	31
II OBJETIVOS	35
III CASUÍSTICA E METODOLOGIA	38
Subprojeto I: Relação entre aspectos histopatológicos, fisiopatogênicos e de neuroimagem, e, com indicadores clínicos e eletrográficos de gravidade da epilepsia em pacientes com displasia cortical	40
I.1) Definição dos grupos: características histopatológicas e a ressonância magnética	40
I.2) Aspectos demográficos	43
I.3) Descrição dos métodos de análise	43
Subprojeto II: Epilepsia partialis continua (EPC) associada a displasias corticais: delineamento da síndrome	47
Subprojeto III: Evidências de disfunção cortical localizada nas heterotopias laminares subcorticais difusas ("síndrome do córtex duplo") (SCD)	50

III.1) Aspectos demográficos	50
III.2) Aspectos clínicos, cognitivos e eletrográficos	50
III.3) Aspectos de neuroimagem	51
III.4) Análise estatística	52
IV RESULTADOS	53
Subprojeto I: Relação entre aspectos histopatológicos, fisiopatogênicos e de neuroimagem, e, com indicadores clínicos e eletrográficos de gravidade da epilepsia em pacientes com displasia cortical	54
I.a) Aspectos demográficos	54
I.b)Tipos de crises	54
I.b.1. Crises parciais motoras	54
I.b.2. Crises parciais complexas	54
I.b.3. Crise de queda súbita ao solo (“drop attacks”) e outras crises generalizadas	55
I.c)Ocorrência de status epilepticus	56
I.d)Localização das lesões em relação ao córtex peri-rolândico	56
I.e)Descargas contínuas ao EEG e ao ECoG (DEC-EEG e DEC-ECoG)	57
I.e.1. DEC-EEG	57
I.e.2. DEC-ECoG	58
I.f)Controlabilidade das crises com fármacos antiepiléticos	58
Subprojeto II: Epilepsia partialis continua (EPC) associada a displasias corticais: delineamento da síndrome	60
II.a) Aspectos demográficos	60
II.b) Ocorrência de epilepsia partialis continua	60
II.c) Variáveis clínicas e de neuroimagem, incluindo deterioração neurológica	62
II.c.1. Tipos de crises epiléticas	62
II.c.2. Alterações motoras ao exame neurológico	63
II.c.3. Localização das lesões estruturais, em relação ao córtex rolândico	64
II.c.4. Deterioração neurológica e evolução maligna	65
II.d) Variáveis eletrográficas, incluindo indicativos eletrográficos de epileptogenicidade intrínseca	66
II.e) Controle das crises e complicações cirúrgicas	69
II.f) Delineamento da síndrome de EPC associada a displasias corticais	70
II.f.1. EPC associada a displasias corticais	70
II.f.2. EPC associada especificamente a pacientes com DCFTT/HMG	70
Subprojeto III: Evidências de disfunção cortical localizada nas heterotopias laminares subcorticais difusas (“síndrome do córtex duplo”) (SCD)	72
III.a) Aspectos demográficos	72

III b) Exame neurológico e status cognitivo	72
III.c) Tipos de crises e grau de controle com medicação antiepiléptica	73
III.d) Alterações eletrográficas	74
III.e) Alterações de neuroimagem	74
III.f) Visão geral das evidências de localização e correlações estatisticamente significativas	75
V DISCUSSÃO	77
V.1 Aspectos introdutórios	78
Subprojeto I: Subprojeto I: Relação entre aspectos histopatológicos, fisiopatogênicos e de neuroimagem, e, com indicadores clínicos e eletrográficos de gravidade da epilepsia em pacientes com displasia cortical	81
I.1 A questão em foco	81
I.2 Aspectos metodológicos	83
I.3 Análise dos resultados, comparações entre os gruposd e releção com a literatura	84
I.4 Conclusões principais	89
Subprojeto II: Epilepsia partialis continua (EPC) associada a displasias corticais: delineamento da síndrome	91
II.1 A questão em foco	91
II.2 Aspectos metodológicos e resultados obtidos	92
III.3 Análise dos resultados e relação com a literatura	94
II.3.1 Relevância das displasias corticais no diagnóstico diferencial de EPC	94
II.3.2 Características histológicas, clínicas, eletrográficas, de neuroimagem e cirúrgicas	97
II.3.3 Delineamento da síndrome de EPC associada a displasias corticais	99
Subprojeto III: Evidências de disfunção cortical localizada nas heterotopias laminares subcorticais difusas (“síndrome do córtex duplo”) (SCD)	101
III.1 A questão em foco	101
III.2 Análise dos resultados e relação com a literatura	102
IV.Proposta de classificação das displasias corticais com base em mecanismos fisiopatogênicos,alterações histopatológicas e dados de neuroimagem	105
IV.1 A questão em foco	105
IV.2 Bases celulares e fisiopatogênicas	106
IV.3 Proposta de uma classificação das displasias corticais	109
IV.3.1 Distúrbios primários da migração neuronal	109
IV.3.2 Distúrbios da migração neuronal secundária a insultos destrutivos com solução de continuidade do telencéfalo	110
IV.3.3 Distúrbios primariamente do desenvolvimento celular	111
IV.3.4 Formas mistas	112
VI CONCLUSOES	114

VII RESUMO	117
VIII ABSTRACT	120
IX REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123
X ANEXO I	138
Figuras	139
XI ANEXO II	154
Tabelas	155

I. Introdução

Esta tese iniciou-se num sonho: completar minha formação neurológica na área de epileptologia, no Instituto Neurológico de Montreal (MNI), cuja menção inicial devo ao meu professor de neurofisiologia, Jaderson Costa da Costa, e de onde haviam saído os estudos clássicos de Wilder Penfield, Herbert Jasper e Pierre Gloor com os quais eu literalmente me deleitava durante os meus anos de estudante de medicina. Talvez somente movido pela imensa vontade de concretizar este sonho, iniciei uma troca de correspondências com o professor Pierre Gloor, no início de minha residência médica. O professor Gloor, na época diretor do Laboratório de Neurofisiologia Clínica do MNI, respondia às cartas com extrema cortesia, respeito e incentivo, o que me levou a esforçar-me ao máximo para ganhar uma bolsa de estudos. Isto ocorreu em 1988, e entre 1989 e 1991, tive o privilégio de conviver com algumas das maiores autoridades na história da moderna epileptologia.

Talvez mais do que me ensinarem tecnicamente sobre epilepsia, pessoas como o professor Gloor e o professor Andermann (a quem vim a conhecer e admirar profundamente) me abriram os horizontes para a investigação clínica, especialmente para algo que até então não conhecia: a condução da prática clínica diária a partir das conclusões tiradas de estudos clínicos, desenhados para responder a perguntas específicas. Em outras palavras, com a orientação destas pessoas e com o extenso material clínico disponível no MNI, fui aprendendo que a melhor maneira de se entender realmente um assunto e responder a questões específicas era realizando trabalhos científicos e submetendo-os para publicação. Passei a valorizar o aprendizado advindo destes estudos como uma credencial de valor incalculável para tomar as decisões mais apropriadas no cuidado dos pacientes.

Vivia-se o início de 1990, e os estudos de imagem cerebral por ressonância magnética (RM) começavam a estabelecer uma revolução na abordagem diagnóstica e no tratamento cirúrgico das epilepsias de difícil controle. Dentro deste contexto, internou no MNI um paciente de aproximadamente 30 anos, provindo do Oeste do Canadá. Este paciente fora investigado 20 anos antes pelo eminente neurocirurgião Dr. Theodore Rasmussen em função de crises parciais refratárias caracterizadas por movimentos clônicos do pé direito e posterior generalização secundária. O interessante neste caso é que na época da primeira internação, no início dos anos 70, o Dr. Rasmussen colocou para o paciente (então menino) e seus familiares que, muito embora não houvesse dúvida de que deveria haver uma lesão na área motora correspondente, ficaria muito difícil um tratamento cirúrgico pois tal lesão não era visível pelos estudos radiológicos disponíveis. “Voltem em 20 anos”, disse Rasmussen, “que talvez já tenhamos condições de enxergar esta lesão”. A família tomou aquela recomendação de forma estritamente literal, e 20 anos depois eles efetivamente retornaram. As previsões do Dr. Rasmussen mostraram-se acuradas, e um estudo por RM neste paciente demonstrou uma área de displasia cortical na face medial do giro motor esquerdo.

O simbolismo deste caso marcou profundamente o professor Andermann (que até hoje inicia suas conferências sobre displasia cortical contando esta história) e a mim, que na época estava me decidindo por alguma área específica para desenvolver um projeto de pesquisa clínica. Nos anos precedentes, alguns relatos de caso e raros artigos sobre as características das lesões displásicas aos exames de imagem haviam sido publicados, mas nenhuma série com um número significativamente grande de pacientes com epilepsia e displasia cortical havia sido estudada de forma sistemática. Decidimos que este seria meu projeto, e passei a revisar os arquivos dos Departamentos de Neuropatologia e Radiologia para encontrar os pacientes com lesões displásicas. Além disto, comecei a coletar dados prospectivos sobre diversos pacientes que foram sendo diagnosticados por RM no espaço de alguns meses.

Deste esforço resultaram vários artigos que mereceram aceitação da comunidade epileptológica internacional. Entre outubro e dezembro de 1991, publicamos na *'Neurology'* a primeira série de pacientes com displasias corticais difusas de um tipo característico e relativamente comum, conhecido como "síndrome do córtex duplo" (SCD)¹³⁶, e abrimos a edição de dezembro do *'Annals of Neurology'* dois artigos em que descrevemos o delineamento sindrômico e as estratégias para tratamento cirúrgico de 30 pacientes com displasias corticais localizadas^{137, 138}. Além disto, neste mesmo período, publicamos no *'Canadian Journal of Neurological Sciences'*¹³⁹ uma descrição das características das diversas formas de displasia cortical aos exames de imagem, e propusemos que estas lesões constituíam-se numa importante e pouco reconhecida etiologia de diversas formas de epilepsias, até então consideradas como criptogênicas. Estes artigos têm sido desde então frequentemente citados na literatura e me possibilitaram a participação ativa em encontros científicos internacionais.

No meu retorno ao Brasil, para juntar-me ao grupo da PUCRS e iniciarmos o Programa de Cirurgia da Epilepsia de Porto Alegre, mantive o interesse no tema e comecei a estudar novos pacientes. Nos três primeiros pacientes com displasias corticais operados em Porto Alegre, observamos durante a eletrocorticografia que os eletrodos colocados sobre o córtex displásico consistentemente apresentavam um padrão eletrográfico específico, constituído por descargas contínuas ou quase-contínuas. Aquele achado trouxe à minha memória um padrão semelhante que havia visto durante eletrocorticografias em Montreal, o qual, entretanto, não fora devidamente estudado e relacionado especificamente a lesões displásicas. Apresentamos estes pacientes iniciais no congresso da American Epilepsy Society em Seattle, em 1992¹⁴⁰, e o grau de aceitação recebido pelo trabalho estimulou-me a retornar a Montreal para, junto com os Drs. Frederick Andermann, François Dubeau e Antônio Gambardella, revisar todos os traçados eletrográficos dos pacientes com displasia cortical e selecionar um grupo controle. Desta iniciativa surgiu a hipótese de que o córtex displásico é intrinsecamente epileptogênico, e que a identificação dos padrões eletrográficos subjacentes à tal epileptogenicidade intrínseca tem importância crucial no planejamento da excisão do tecido displásico durante a cirurgia.

Esta hipótese foi formalizada em uma publicação no *'Annals of Neurology'* em 1995¹⁴⁸ e tem sido amplamente discutida em diversos encontros científicos.

Paralelamente a isto, iniciei revisão sobre os aspectos histológicos destas lesões displásicas. A partir da análise dos dados histopatológicos, formulamos uma proposta de classificação das displasias corticais focais, enfatizando a presença ou não de tipos específicos de células como os neurônios displásicos e as células em balão ("balloon cells"), e contrastando as lesões que continham tais células com aquelas cujo componente displásico baseia-se apenas numa alteração da microarquitetura cortical, sem a ocorrência daquelas células específicas. Esta classificação foi publicada na *'Epilepsia'* em 1994¹⁴⁷, e junto com as propriedades de epileptogenicidade intrínseca descritas acima constitui a motivação de um dos 3 subprojetos que compõem o cerne desta tese. A idéia é observar se existe associação entre o tipo de lesão displásica (baseada na presença ou não de neurônios displásicos e células em balão) e a ocorrência de padrões eletrográficos de epileptogenicidade intrínseca. Como existem evidências que as lesões displásicas com apenas alteração na estrutura do córtex mas sem células displásicas têm fisiopatogenia diferente daquelas lesões em que neurônios displásicos ou células em balão estão presentes, a observação a que me proponho pode ajudar a esclarecer as relações entre a fisiopatogenia das lesões displásicas e seu potencial epileptogênico.

No ano de 1993 tive a enriquecedora oportunidade de atuar como professor visitante do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Chonbuk National University, em Chonju, na Coreia do Sul. Durante 3 meses, no contexto da investigação de muitos pacientes com epilepsia refratária, diagnosticamos diversos pacientes com variadas formas de displasia cortical. Esta colaboração gerou algumas publicações na literatura científica asiática^{98, 99} e motivou-me a estudar alguns aspectos adicionais, em especial a prevalência de displasias corticais envolvendo o córtex rolândico ou peri-rolândico e manifestando-se por epilepsia partialis continua (EPC). Uma revisão do tema mostrou que EPC como forma de manifestação de crise epiléptica tem sua etiologia restrita a um pequeno número de entidades muito características e que a possibilidade de que pudesse ser causada por displasias corticais não havia sido considerada de forma sistemática na literatura. Assim, o segundo subprojeto desta tese refere-se à caracterização clínica da síndrome de EPC associada a displasias corticais.

Minha primeira publicação relacionada ao estudo das displasias corticais, conforme mencionei acima, foi um artigo na *'Neurology'* outubro de 1991 delinendo a SCD¹³⁶. Esta forma de displasia cortical difusa caracteriza-se pela presença de uma coleção de neurônios na forma de uma lâmina ou faixa, em posição heterotópica, separada do córtex propriamente dito por uma faixa de substância branca, e dando uma aparência de um córtex duplo. Naquela publicação, a despeito de enfatizar os aspectos de disfunção cortical difusa, verificada tanto pelo grau de comprometimento cognitivo quanto pelas formas de epilepsia, mencionei "en passant" na discussão que vários pacientes tinham evidências de alterações

relativamente focais. Em outras palavras, apesar de terem uma alteração estrutural bilateral e geralmente difusa, vários pacientes com esta síndrome apresentavam evidências de que uma ou mais áreas corticais focais eram mais alteradas e tinham expressão no tipo de crises e nos achados eletrográficos. Isto parecia à primeira vista uma incongruência, pois tratava-se de uma lesão difusa. A observação subsequente de pacientes brasileiros e coreanos com esta síndrome, muitos dos quais apresentavam crises epiléticas de queda súbita ao solo muito graves, sem controle medicamentoso e sem resposta à calosotomia, estimulou-me a investigar a possibilidade de que alguns destes pacientes pudessem vir a beneficiar-se de eventual ressecção focal (friso novamente, a despeito de apresentarem alteração estrutural difusa). O primeiro passo para isto seria analisar e caracterizar as evidências para focalização das anormalidades nesta síndrome. Esta análise constitui o terceiro subprojeto desta tese.

* * * *

O **capítulo I, Introdução**, consta desta apresentação inicial e de uma revisão da literatura. Esta última subdivide-se em (i) revisão do processo de formação do córtex cerebral em mamíferos; (ii) revisão anatômica e histológica das diversas formas de displasia cortical localizada relevantes para os estudos aqui apresentados, acrescidos de considerações sobre aspectos fisiopatogênicos conhecidos e classificações propostas recentemente; (iii) revisão dos aspectos clínicos, eletrográficos e cirúrgicos das displasias corticais focais; (iv) breve revisão sobre EPC, contextualizando esta forma grave de apresentação de crises parciais motoras dentro do espectro de manifestações de algumas formas de displasias corticais; e (v) análise da literatura a respeito das displasias corticais difusas, que servirá de base ao estudo sobre a focalização na SCD.

O **capítulo II** apresenta os **Objetivos**;

O **capítulo III**, a **Casuística e Metodologia**;

O **capítulo IV** apresenta e analisa os **Resultados**, sendo subdividido em 3 subprojetos:

1 - Relação entre o tipo de anormalidades histológicas com a gravidade da disfunção epilética;

2 - O delineamento da síndrome de EPC associada a displasias corticais rolândicas ou peri-rolândicas;

3- A análise das evidências de focalização na SCD;

O capítulo V traz a **Discussão**.

2.1 MECANISMOS DE FORMAÇÃO DO CÓRTEX CEREBRAL

2.1.1 *Proliferação celular e migração para o córtex*

Em seres humanos, o tubo neural forma-se aproximadamente na 4ª semana de vida embrionária. Constitui-se de uma simples camada de células epiteliais pseudoestratificadas (neuroepitélio), as quais proliferam e progressivamente circundam o sistema ventricular em formação. A partir deste momento, estas células primordiais passam a formar um conjunto com intensa atividade proliferativa, denominado matriz germinativa ou camada germinativa periventricular. A formação do córtex cerebral inicia-se com a proliferação de elementos gliais e neuroblastos nesta camada germinativa periventricular (160, 161). A transformação de um neuroblasto em um neurônio maduro vai ocorrer mais tarde, quando a célula iniciar a produção de neurotransmissores e passar a fazer conexões sinápticas.

Entre a 5ª e a 6ª semanas de gestação os hemisférios cerebrais em humanos consistem de duas lâminas (ou camadas) justapostas: uma interna, sub-ependimária, densamente celularizada, e outra externa, virtualmente acelular. A camada germinativa periventricular (ou matriz germinativa) constitui a lâmina interna e, conforme visto acima, consiste de células primordiais que vão gerar os neuroblastos e as células gliais. Na medida em que os neuroblastos são gerados e iniciam sua movimentação centrífuga entre a 6ª e a 7ª semanas de vida embrionária, a segunda lâmina, ou lâmina cortical, passa a ser progressivamente preenchida. No final do processo, a imagem deverá ser inversa: a lâmina externa (córtex cerebral) estará densamente celularizada, enquanto que a lâmina interna, periventricular, estará praticamente acelular. Denomina-se de migração neuronal o processo que permite e regula esta intensa movimentação celular no período embrionário.

As células primordiais da camada germinativa apresentam movimento vertical restrito aos limites da própria camada. A célula se afasta da superfície ventricular, sintetiza DNA, e então retorna para a superfície ventricular, onde se processa sua divisão mitótica. Estas mitoses são ditas assimétricas, pois uma das células geradas persiste com propriedades de célula primordial - repetindo incontáveis vezes o ciclo de síntese de DNA e nova mitose - enquanto a outra assume características de um neuroblasto e inicia sua migração^{15, 182}. Cada célula primordial gera, desta forma, um grande número de neuroblastos. Depreende-se desta sequência de eventos que os processos de proliferação e migração neuronal coexistem no tempo. Entretanto, a proliferação neuronal não apenas se inicia 1 a 2 semanas antes da migração, como também se encerra algum tempo antes, entre a 16ª e a 20ª semanas de

gestação. Evidências com primatas, e algumas observações em cérebros humanos, sugerem que a migração de neuroblastos para o córtex cerebral estende-se até a 20^a - 24^a semanas de gestação, embora alguns autores sustentem que o processo migratório possa persistir até os primeiros meses de vida pós-natal ¹⁶¹.

A metodologia que tem permitido a análise dos processos de proliferação e migração neuronais foi desenvolvida ao longo das últimas décadas e tem avançado rapidamente. A aplicação à neuroembriologia destas novas técnicas - imunohistoquímica com acridina fluorocromada, autoradiografia de células e receptores marcados por elementos radioativos, microscopia eletrônica e confocal de alta resolução, infecção de células com marcadores retrovirais e manipulações cirúrgicas intra-uterinas - tem avançado significativamente o conhecimento dos intrincados mecanismos de formação do córtex cerebral em mamíferos ¹⁶¹. Estas técnicas não apenas avaliam aspectos complementares do movimento celular no período migratório, como têm produzido alguns resultados divergentes quanto a aspectos cruciais da neurobiologia da formação cortical como o padrão espacial dos processos migratórios, os substratos utilizados na movimentação celular e o momento em que se encerra a migração neuronal para o córtex cerebral.

A timidina é uma substância precursora do DNA que, quando marcada com elementos radioativos ([3H]) e injetada em grupamentos celulares com intensa atividade proliferativa, incorpora-se ao DNA celular, permitindo assim que as células marcadas sejam identificadas por autoradiografia ¹⁶⁰. A injeção de [3H]-timidina em grupamentos de células primordiais na camada proliferativa periventricular de embriões determina que os neuroblastos gerados por cada célula marcada contenham elementos radioativos em seus núcleos, sendo assim identificáveis. Em roedores e primatas isto permite que o movimento migratório de neuroblastos gerados em um dia específico da vida embrionária (dia da injeção) possa ser acompanhado até sua chegada ao córtex, sendo possível determinar com precisão sua posição em relação às 6 camadas corticais. Além disto, estudos com a [3H]-timidina permitiram verificar que no macaco Rhesus a fase de proliferação (gênese) dos neuroblastos que vão formar o córtex cerebral se encerra entre a 13^a e a 14^a semanas de gestação. Após este período, novas injeções de [3H]-timidina não marcam novas células, indicando que o período de proliferação se encerrou. Estudos citológicos comparativos indicam que, em seres humanos, a fase de proliferação se estende até a 17^a - 18^a semanas de gestação.

A acridina fluorocromada (também denominada acridina alaranjada fluorocromada) é um composto tricíclico que forma complexos fluorescentes e diferenciais com ácidos nucleicos, permitindo a distinção entre atividade de RNA e DNA ¹⁷⁵. Esta técnica de histoquímica com a acridina fluorocromada cora com laranja-avermelhado brilhante células com intensa atividade de RNA, com coloração amarelo-luminescente células com intensa atividade de DNA, e com verde pálido as proteínas já sintetizadas. Quando aplicada ao sistema nervoso humano em fase de formação, a acridina fluorocromada mostra forte coloração laranja-avermelhada em neurônios maduros, mas praticamente nenhuma fluorescência em neuroblastos imaturos

durante sua migração para o córtex. A síntese de RNA ribossômico (e, assim, o aparecimento da coloração laranja-avermelhada) coincide com o início da produção de neurotransmissores na fase de sinaptogênese. Como na vasta maioria do sistema nervoso a síntese de neurotransmissores somente inicia após a célula ter completado sua migração, a coloração pela acridina fluorocromada é um índice indireto mas bastante preciso do status da célula em relação ao seu movimento em direção ao córtex. Este método, quando aplicado na avaliação neuropatológica de fetos ou neonatos que não sobreviveram, permite diferenciar entre neurônios que ainda estavam migrando e aqueles que já haviam completado sua migração, apesar de se encontrarem em posição heterotópica subcortical.

Avanços em biologia molecular têm permitido a infecção de células primordiais da camada proliferativa de roedores a partir da injeção intraventricular de vetores retrovirais marcados por fragmentos individualizados de DNA^{198, 200}. Estes fragmentos se incorporam ao DNA celular e assim marcam os neuroblastos gerados a partir de um mesmo progenitor em um determinado período da fase proliferativa. Através da combinação de técnicas histoquímicas e reação da polimerase em cadeia (PCR), neurônios em diversas áreas corticais podem ser identificados *a posteriori*. Análise do DNA de neurônios adjacentes define com precisão se sua origem foi a partir de um mesmo progenitor ou de células primordiais diferentes. Uma análise combinada de neurônios dispersos em diversas regiões corticais permite conclusões sobre a relação espacial entre a região específica da camada germinativa em que a célula foi gerada e sua localização final no córtex cerebral. Estes experimentos são relevantes para o conhecimento dos mecanismos que vão determinar a divisão do córtex adulto em múltiplas regiões citoarquitetônicas distintas tanto do ponto de vista anatômico quanto funcional. Por fim, deve ser mencionada a tecnologia que permite a observação direta de neuroblastos em migração. Através de microscopia confocal de alta resolução tem sido possível acompanhar visualmente, em fatias de cérebro obtidas de embriões de roedores e mantidas viáveis *in vitro*, o movimento de neuroblastos marcados radioativamente. Esta técnica permite conclusões precisas relativas aos aspectos direcionais da migração neuronal, permitindo novas inferências sobre os mecanismos que regulam a especificação das diversas áreas corticais¹³⁵.

A jornada migratória dos neuroblastos entre a região periventricular onde são gerados até o córtex cerebral em formação não ocorre de forma aleatória ou desordenada. Ao contrário, segue padrões relativamente definidos de segregação têmporo-espacial. Os neuroblastos migram aderidos a processos gliais que se estendem desde a matriz germinativa até os limites mais externos da parede cerebral em formação (região subpial). Estes processos gliais, conhecidos como fibras gliais radiais, foram identificados inicialmente por Ramon y Cajal, no início do século ⁽¹⁶²⁾, através da técnica de coloração pelo método de Golgi. Modernas técnicas de microscopia eletrônica e coloração pela proteína acidificada fibrilar glial (GFAP) mostram com detalhe que estas fibras fornecem um substrato anatômico para a migração neuronal. Os neuroblastos, literalmente, “escalam” as fibras gliais em toda a sua

extensão, e, com isto, deslocam-se da região periventricular até o córtex em formação. Desta forma, durante a fase mais ativa de migração neuronal, encontra-se um grande contingente de células posicionadas em diversos níveis entre os ventrículos e o córtex, na região denominada zona intermediária - a qual constituirá a substância branca subcortical do cérebro adulto. A forte afinidade entre neuroblasto em processo migratório e fibra glial radial é mantida por várias moléculas de adesão, e permite uma jornada migratória segura. Naturalmente, interferências com a afinidade neuroblasto-fibra glial ou com a movimentação neuroblástica ao longo das fibras gliais poderão acarretar desordens migracionais. Frequentemente tais interferências levam à persistência de neurônios em posição heterotópica, configurando padrões displásicos que variam desde heterotopias nodulares subcorticais até heterotopias mais difusas, incluindo o córtex duplo, a paquigiria e a lissencefalia³⁹. Após o término da fase migratória, as fibras gliais radiais envolvem e seu núcleo assume características astrocíticas, permanecendo na zona intermediária (substância branca subcortical).

As primeiras células a chegar ao córtex têm funções transitórias e desaparecem no final da gestação ou nos primeiros meses de vida pós-natal. Estas células são fundamentais na organização do córtex em formação, e, por assim dizer, "recepionam" todos os outros neuroblastos. O primeiro tipo celular a migrar são as células de Cajal-Retzius, que vão se localizar na porção mais externa (subpial) da lâmina cortical. Sua principal função é determinar o limite mais externo da lâmina cortical. Após, chega ao córtex em formação um conjunto de neurônios que vão se localizar imediatamente subjacentes à lâmina cortical embrionária, ou neurônios sub-laminares ("subplate neurons"). Estas células vão formar o limite interno do córtex em formação. Assim, os neuroblastos que virão a formar o córtex definitivo vão se distribuir entre os limites externo e interno deste verdadeiro 'molde' cortical, constituído externamente pelas células de Cajal-Retzius e, internamente, pelos neurônios sub-laminares.

Acredita-se que estes neurônios imediatamente subcorticais sejam também indispensáveis na organização das primeiras conexões sinápticas entre os neuroblastos que vão chegando ao córtex e os núcleos subcorticais. Tem sido proposto que estes neurônios funcionam como verdadeiras estações sinápticas intermediárias, sendo alvo obrigatório tanto das fibras tálamo-corticais ascendentes quanto das fibras córtico-subcorticais descendentes¹⁸⁰. Provavelmente estas células sejam indispensáveis para que os axônios descendentes encontrem seus neurônios-alvo nas diversas estruturas nucleares subcorticais, bem como no direcionamento seletivo das aferências tálamo-corticais. Deve ser salientado neste momento que as aferências talâmicas ao córtex chegam à região imediatamente subcortical antes que o processo de migração neuronal esteja concluído. Assim, fazem sinapse com os neurônios transitórios nesta região e ficam, por assim dizer, aguardando a chegada dos neuroblastos que serão seus alvos definitivos. Os neurônios transitórios ocupam, então, uma posição estratégica no direcionamento tanto centrífugo quanto centrípeto das conexões do córtex em formação. Estas células também devem desaparecer no período pós-natal.

Em relativo contraste com a migração para o neocórtex, a formação do hipocampo ocorre de uma forma diversa. Muito embora os processos de migração neuroblástica para o Corno de Ammon ocorram através de fibras gliais radiais, os neuroblastos separam-se das fibras gliais antes de atingirem sua posição definitiva, e somente após, numa segunda fase, é que chegam ao seu destino. Além disto, o giro denteado tem a característica de que seus neurônios seguem se proliferando mesmo no período pós-natal, e migram paulatinamente. Este processo de migração continuada pós-natal parece ser uma característica única desta estrutura^{74, 165}.

2.1.2 *Posicionamento das células no córtex cerebral*

Os neuroblastos que chegam ao córtex após o posicionamento das células transitórias serão os responsáveis pela formação das 6 camadas definitivas do neocórtex dos mamíferos. Este processo de formação do neocórtex se dá das camadas mais profundas para as mais superficiais, e guarda relação direta com o ordenamento temporal da formação e migração das células da camada proliferativa periventricular. As primeiras células a migrar ocupam camadas progressivamente mais profundas, na medida em que os neuroblastos que chegam em ondas migratórias subsequentes as ultrapassam e se posicionam mais superficialmente (padrão “inside-out”). Assim, as 6 camadas corticais do cérebro adulto vão sendo formadas uma a uma, sendo que quanto mais tardia a chegada de uma célula, mais superficial será sua posição. Conseqüentemente, as células da camada VI serão as primeiras a se acomodar no córtex definitivo, enquanto os neurônios granulares superficiais (camadas II e III) serão os últimos a chegar ao córtex (a primeira camada cortical, dita molecular, é geralmente desprovida de neurônios). Estes dados relativos à sequência da chegada e posicionamento das células nas camadas corticais são de fundamental importância para a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos propostos para explicar as diversas desordens do desenvolvimento cortical^{122, 123, 144}.

Estudos com a [3H]-timidina sugerem que a migração neuronal no homem se completa por volta da 20^a -24^a semanas de gestação. Estas observações são baseadas no fato de que não se encontram células marcadas por [3H]-timidina em processo de migração após a 24^a semana. Por outro lado, a aplicação da acridina fluorocromada a cérebros de fetos ou neonatos que não sobreviveram, com diferentes idades gestacionais, mostra convincentemente que múltiplas colunas celulares são encontradas na substância branca subcortical até vários meses após o nascimento.

Não são ainda conhecidos os mecanismos moleculares que desencadeiam a “perda” da afinidade entre neuroblasto e fibra glial no final da jornada migratória. Esta perda de afinidade é fundamental para que o neuroblasto “livre-se” da fibra glial e assuma uma posição definitiva no córtex. Interferências com estes aspectos terminais do processo migratório podem levar a discretas alterações no posicionamento neuronal intracortical. Uma série de

observações, além de postulados ainda no terreno das hipóteses, sugerem que tais alterações discretas na arquitetura cortical (microdisgenesias) podem constituir o substrato patológico de distúrbios mais ou menos sutis do funcionamento cortical, como a dislexia⁷⁰.

A observação de que os neuroblastos migram através de fibras gliais radiais, e que estas ocupam posições fixas no cérebro em formação, levou Rakic^{160, 161} a postular a hipótese da unidade radial ("radial unit hypothesis") para explicar a especificação citoarquitetônica das diversas regiões corticais. Segundo esta hipótese, a camada germinativa periventricular poderia ser concebida como sendo formada por múltiplos módulos - cada módulo contendo um determinado número de células primordiais. Todos os neuroblastos gerados a partir das células primordiais de um determinado módulo (que os autores denominam "unidades proliferativas") migrariam em direção ao córtex em formação através de um contingente "fixo" de fibras gliais: as fibras gliais espacialmente segregadas (localizadas) entre este módulo específico e o córtex. Assim, a hipótese da unidade radial prediz que o destino final de um determinado neuroblasto (bem como suas características morfo-funcionais no mamífero adulto) já estaria determinado quando de sua origem na matriz germinativa. Todos os neuroblastos gerados em uma determinada região da matriz germinativa migrariam pelas "mesmas fibras gliais" e localizar-se-iam numa mesma região cortical. Ao chegarem ao córtex, os neuroblastos provindos de uma mesma unidade proliferativa distribuir-se-iam num padrão colunar, determinado pelo momento de sua origem: os primeiros neuroblastos gerados ocupariam as camadas mais profundas de uma determinada coluna, e assim por diante. O principal postulado desta hipótese da unidade radial é que a camada germinativa periventricular contém um proto-mapa do que será o córtex adulto, estando o destino anátomo-funcional das células pré-determinado a partir de sua localização neste proto-mapa. A transferência deste padrão para o córtex adulto ocorreria através dos limites espaciais impostos aos neuroblastos em migração pela localização fixa das fibras gliais. Esta hipótese foi formalizada em 1988, após mais de uma década de pesquisas em embriões de roedores e primatas, principalmente através da injeção de [3H]-timidina em regiões específicas da camada germinativa, e de ablações de regiões corticais intra-útero^{160, 161}.

Uma série de estudos mais recentes têm desafiado esta hipótese e demonstrado que ocorre também o que se denomina migração não-radial: neuroblastos gerados em uma determinada região da matriz germinativa podem literalmente mudar de rumo e terminar em regiões corticais distantes e não relacionadas com a região proliferativa de origem^{96, 188}. Dois conjuntos de experimentos em roedores fornecem significativo suporte a estas conclusões. Através da infecção de células primordiais (progenitores) na camada germinativa com vetores retrovirais contendo fragmentos distintos de DNA, e aplicando a técnica do PCR, foi verificado que neuroblastos com o mesmo rótulo - ou seja, gerados a partir de um mesmo progenitor - poderiam ser encontrados dispersos no córtex já formado^{198 - 200}. Em outras palavras, apesar de terem sido gerados a partir de uma mesma célula primordial, neuroblastos migraram para regiões corticais distintas, com características citoarquitetônicas e

funcionais próprias. Estas observações mostraram que, ao menos para algumas células, não ocorre a segregação espacial no momento da migração, e elas não seguem, portanto, um padrão migratório radial. Evidência direta de que esta migração não-radial efetivamente ocorre veio recentemente com a aplicação da microscopia confocal de alta resolução a “fatias” de cérebro embrionário mantidas viáveis *in vitro*. Através da observação de neuroblastos marcados radioativamente no momento de sua geração na camada germinativa, O'Rourke et al.¹³⁵ observaram que, embora aproximadamente 80% dos neuroblastos sigam um curso radial, conforme proposto por Rakic^{160, 161}, os 20% restantes assumem um padrão de migração tangencial à superfície cortical, terminando sua jornada migratória a distâncias consideráveis do ponto de partida na camada germinativa. Interessantemente, por acompanharem detidamente os movimentos celulares, estes autores também observaram que os neuroblastos podem ir mudando periodicamente sua direção de migração, estendendo processos contráteis (filopódios) ora numa direção radial, ora numa tangencial, como que à procura de substâncias de contacto com as quais teria maior afinidade, determinando assim, “*en route*”, seu destino final no córtex. Não são completamente conhecidos os substratos utilizados pelos neuroblastos para esta migração não-radial, embora em alguns casos tenha sido demonstrado que uma célula pode, literalmente, ir pulando de uma fibra glial radial para outra, assumindo assim uma direção de migração não-radial. Em conjunto, estas observações apóiam uma corrente científica que postula que o destino morfo-funcional de um neuroblasto não é determinado no seu momento de origem, mas a partir de múltiplos contatos formados com células vizinhas ao longo de sua migração e na região cortical para onde terminou migrando. Em outras palavras, um mesmo neuroblasto pode vir a ser um neurônio especializado em percepção visual, em percepção sensorial somática, na preparação do movimento de uma extremidade ou direcionado a uma função de linguagem, dependendo não da região na matriz germinativa periventricular em que foi gerado, mas de tudo que acontece depois.

2.1.3 *Divisão funcional do córtex cerebral*

Muito embora a literatura neurológica tenha incorporado plenamente a divisão do córtex cerebral em múltiplas áreas citoarquiteticamente distintas, conforme proposto por Brodman, em 1909²², muito pouco se sabe de como efetivamente ocorre esta diferenciação citoarquitetônica, como é feita sua tradução funcional e, a partir desta, como é constituído o padrão específico de conexões sinápticas com estruturas adjacentes e à distância, que caracteriza e particulariza cada região cortical arquitetonicamente distinta. Avanços na cirurgia intra-uterina de embriões de roedores e primatas têm permitido a testagem “*in vivo*” de uma série de hipóteses relacionadas à esta especificação morfo-funcional (ou parcelamento) das regiões corticais. Estes experimentos baseiam-se, principalmente, em transplantes de porções de córtex anatomicamente comprometidas com arranjo arquitetônico e função específica no período embrionário, para uma região cortical distinta de outro animal.

Em experimentos com roedores no período embrionário ou pós-natal imediato, Schlaggar e O'Leary¹⁷⁷ transplantaram porções de córtex visual (occipital) para o córtex somatosensorial (parietal) de outros animais. Nestes roedores, o córtex somatosensorial primário apresenta aspecto histológico bastante peculiar, caracterizado por agregados de neurônios na camada IV, innervados por aferências tálamo-corticais. Estes agregados neuronais são individualmente distinguíveis e separados por discretos segmentos acelulares, onde cursam fibras: a visão de conjunto assemelha-se a um tabuleiro de xadrez, ou um mosaico. Em roedores, este aspecto de mosaico é unicamente observado no córtex somatosensorial primário, e se desenvolve a partir da convergência espacial de aferências talâmicas que carregam informações geradas nos pelos sensoriais localizados ao longo do corpo destes animais. O resultado destes experimentos mostrou que uma vez transplantados para o córtex somatosensorial, grupamentos de neurônios das regiões occipitais (originalmente especializadas em funções visuais) passaram a apresentar a mesma conformação histológica em mosaico, e não mais o padrão colunar típico do córtex visual primário. Esta modificação histológica do córtex occipital, assumindo características da região para onde foi transplantado, sugere fortemente que o destino morfo-funcional definitivo de grupamentos neuronais não está pré-determinado quando da sua geração na matriz germinativa, mas sim vai depender de um conjunto de interações celulares e sinápticas que vão ocorrendo ao longo da formação do córtex cerebral, inclusive após a migração neuronal ter sido concluída.

Como um todo, estes estudos com transplantes de porções corticais ou lesões no período embrionário apóiam a hipótese de que os neuroblastos guardam significativa plasticidade morfo-funcional ao longo de sua jornada migratória e mesmo após sua chegada ao córtex.

Ainda dentro dos possíveis determinantes da distribuição dos neuroblastos em camadas e regiões corticais específicas, uma série de aspectos genéticos e moleculares têm sido considerados. Acredita-se que classes específicas de genes, relacionados à família dos genes regulatórios "homeobox" - os quais controlam a formação de compartimentos anatômicos específicos em vertebrados e invertebrados - participam e regulam os vários estágios de formação do sistema nervoso¹⁸⁴. Alguns destes genes parecem regular macro-divisões, como, por exemplo, a sub-divisão do cérebro em telencéfalo, mesencéfalo e metencéfalo e seus constituintes. Outros, entretanto, parecem estar ligados a funções extremamente sutis, como a síntese de múltiplas proteínas (moléculas de adesão) que vão regular os diversos aspectos de contato dos neuroblastos entre si e com os elementos radiais ao longo do processo de migração e da formação de sinapses. Estas moléculas de adesão têm funções múltiplas e variáveis de acordo com a região e a fase da formação cortical em que são expressas.

A existência de moléculas de adesão entre neuroblastos e fibras gliais radiais é fundamental para que ocorra o processo de migração⁵². Além disto, outras moléculas expressas na membrana dos neuroblastos e na matriz extracelular ao longo de todo o cérebro atraem ou repelem o movimento celular e a direção dos prolongamentos neuronais que vão

fazer os contatos sinápticos. Assim, um intrincado mecanismo, provavelmente sob rígido controle genético, vai direcionando as células e suas conexões para regiões específicas a partir de interações moleculares que têm o efeito final de atraírem ou repelirem as células e seus prolongamentos. Possivelmente, mecanismos semelhantes fornecem o sinal para que os neuroblastos se posicionem nas camadas corticais corretas¹²². Distúrbios na expressão destas proteínas levam a mutações significativas, e manipulações *'in vitro'* têm mostrado que o movimento e as conexões celulares podem ser promovidos ou inibidos por combinações moleculares e bloqueio de receptores. Entre as diversas moléculas estudadas encontram-se a astrotina, a laminina, as moléculas de adesão celular e as moléculas de adesão neuro-gliais¹⁸⁸. O aspecto funcional mais fascinante de todas estas moléculas é que sua expressão varia com o momento do processo de formação cortical e sua distribuição é diferente nas diversas regiões do cérebro ao longo do movimento neuronal e da formação de sinapses. Mais interessante ainda é que para certas células em regiões específicas, uma determinada molécula facilita a aproximação e os contatos com outras células naquela região, enquanto para outros neuroblastos a aproximação é inibida. Este mosaico funcional sugere fortemente que estas moléculas regulam o posicionamento correto (e geneticamente programado) dos neuroblastos no córtex em formação. Como a capacidade de formar conexões estáveis é fundamental para a sobrevivência de um neuroblasto, acredita-se que, indiretamente, estes gens reguladores, controlem o processo de morte celular programada (apoptose). Este processo ocorre nos períodos finais da gestação e nos primeiros meses de vida pós-natal, e se constitui num refinamento anátomo-funcional para o perfeito funcionamento das diversas regiões corticais e sua integração sináptica.

O funcionamento harmônico dos diversos mecanismos responsáveis pela formação do córtex cerebral determinará, no final do processo de migração neuronal, adequado posicionamento dos neurônios em lâminas e colunas, com apenas uma quantidade inexpressiva de células permanecendo em situação heterotópica, tanto intracorticalmente quanto na substância branca subcortical. Adicionalmente, a correta regulação dos processos de proliferação, diferenciação e maturação dos neuroblastos e das células gliais no período embrionário determinará que o córtex seja formado por quantidade adequada de células neuronais e gliais amadurecidas e bem diferenciadas. Interferências com os processos de proliferação, diferenciação, maturação e/ou migração neuronal levarão a distúrbios da formação cortical, nesta tese coletivamente denominados de displasias corticais. As variadas formas de displasia cortical serão discutidas a seguir. Entretanto, seria interessante adiantar que uma consequência até certo ponto previsível de alterações na formação anatômica do córtex cerebral é a ocorrência de distúrbios na circuitaria intracortical e córtico-subcortical. Um corolário destas alterações sinápticas é o desequilíbrio entre contatos excitatórios e inibitórios, predispondo à ocorrência de crises epiléticas.

2.2. FISIOPATOGENIA, PROPOSTAS ATUAIS DE CLASSIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO POR NEUROIMAGEM DAS DISPLASIAS CORTICAIS LOCALIZADAS

2.2.1 Identificação anatômica das displasias corticais

As displasias corticais têm sido classificadas de forma variada ao longo das últimas décadas, na dependência do armamentário tecnológico disponível para o diagnóstico e do grau de refinamento das correlações clínico-laboratoriais existentes. Até recentemente, a maioria dos distúrbios de formação do córtex cerebral não era diagnosticada *'in vivo'* e sua identificação, freqüentemente insuspeitada, dependia da análise patológica. Em função disto, durante muito tempo as displasias corticais foram consideradas entidades raras e freqüentemente de extrema gravidade, por se associarem a casos de retardo mental e epilepsias com crises de difícil controle.

O advento de estudos de neuroimagem, particularmente da ressonância magnética (RM), tem contribuído sobremaneira para a modificação destes conceitos, mostrando que as displasias corticais são anormalidades relativamente freqüentes e caracterizadas por amplo espectro de gravidade, englobando desde casos assintomáticos, até aqueles nos quais os pacientes apresentam formas muito graves que são identificadas anátomo-patologia desde o final do século XIX. A chave do diagnóstico das displasias localizadas advém do alto grau de contraste entre substância cinzenta e substância branca propiciado pela RM, permitindo que alterações da espessura cortical, do padrão giral e da transição córtico-subcortical sejam observadas. Assim, o delineamento de classificações com alguma utilidade clínica somente tem sido possível mais recentemente, a partir da identificação *'in vivo'* do tipo e da extensão das displasias.

Uma vez que os métodos de identificação das variadas formas de displasia cortical são relativamente recentes, não deve causar surpresa o fato de que vários conceitos relacionados a estas desordens têm sido modificados ao longo dos últimos anos. Um destes conceitos refere-se ao fato de que inicialmente se pensava que as displasias corticais decorriam, fundamentalmente, de alterações nos processos de migração neuronal. Entre o final dos anos 80 e o início da década de 90, displasia cortical era *sinônimo de distúrbio da migração neuronal*. Isto se deve ao fato de que as alterações encontradas à RM davam conta da posição heterotópica de grupamentos neuronais. Como o processo que regula a chegada dos neurônios ao córtex e seu posicionamento definitivo é efetivamente a migração neuronal, compreende-se que, inicialmente, as alterações de formação cortical fossem vistas como decorrendo de distúrbios essencialmente migratórios. Entretanto, uma análise histológica mais acurada tem demonstrado que regiões corticais displásicas freqüentemente apresentam não apenas alterações da microarquitetura local, como também células imaturas e, por vezes,

indiferenciadas. Este dado não é recente. Taylor et al.¹⁸⁹, descreveram 10 pacientes submetidos à cirurgia da epilepsia por crises focais refratárias nos quais a análise histopatológica do tecido excisado mostrava não apenas desorganização da arquitetura cortical (componente de disfunção migratória), mas também neurônios gigantes, “displásicos”. Além disto, em alguns pacientes, células muito grandes, com citoplasma eosinofílico, denominadas células em balão (“balloon cells”) foram observadas. A partir desta descrição clássica, a literatura tem aplicado a terminologia “displasia cortical focal - tipo Taylor” (DCFTT) para denominar estas lesões. Estas anormalidades celulares não dependem *apenas* de alteração migratória, e certamente expressam um distúrbio em outros processos de formação do córtex, independentes do processo de migração neuronal. Um dos objetivos desta tese será tentar incorporar estes aspectos histológicos e seus correlatos clínico-eletrográficos, em uma nova classificação das displasias corticais, que tenha utilidade clínica, terapêutica e prognóstica, separando aquelas displasias fundamentalmente relacionadas a distúrbios da *migração neuronal* daquelas decorrentes de distúrbios em outros aspectos do desenvolvimento cortical, incluindo *diferenciação e desenvolvimento celular*. Em outras palavras, não existe uma classificação que parta das características anatômicas e histológicas observadas e delineie entidades diferentes do ponto de vista fisiopatológico, com relevância clínica, terapêutica e prognóstica - mesmo que o conjunto todo possa ser denominado “displasia cortical”.

Algumas publicações recentes oferecem inequívocos avanços em termos de classificação^{158,165}, e também chamam a atenção para o fato de que existem múltiplas formas de displasias corticais, com diferentes características anatômicas, histológicas e fisiopatológicas. Entretanto, ou enfatizam fundamentalmente os aspectos macroanatômicos, em detrimento das diferenciações histológicas¹⁶⁵, ou baseiam-se apenas nos aspectos histológicos, sem considerar as diferentes formas anatômicas¹⁵⁸.

Pode-se sintetizar as classificações propostas para as displasias corticais dividindo-as nas seguintes entidades:

Displasias corticais localizadas:

- Polimicrogiria focal unilateral;
- Polimicrogiria bilateral, simétrica ou assimétrica;
- Esquizencefalia;
- Displasia cortical focal- tipo Taylor- com ou sem células em balão;
- Heterotopia nodular subcortical;
- Heterotopia nodular periventricular localizada;
- Hemimegalencefalia;
- Formas mistas

2.2.2 Polimicrogiria e esquizecefalia

A polimicrogiria (PMG) é caracterizada por redundância de pequenos giros, aderidos entre si ou separados por mínimos sulcos revestidos por pia mãe. A região polimicrogírica freqüentemente se acompanha de um grau mais ou menos intenso de atrofia, o que provavelmente está ligado à sua fisiopatogenia. Acredita-se que represente um distúrbio nas fases finais do processo migratório. Histologicamente, na forma mais comum de PMG observa-se um córtex com 4 camadas: (i) uma camada molecular, praticamente desprovida de células; (ii) uma camada celular superficial, onde se acumula a grande maioria dos neurônios, e que corresponderia às lâminas corticais II e III, porém com desorganização microarquitetônica; (iii) uma nova camada praticamente desprovida de neurônios, possivelmente representando uma zona de necrose e proliferação glial; e (iv) uma camada celular profunda, bem menos povoada do que a camada (ii), correspondendo à porção inferior da lâmina cortical VIb. O significativo predomínio de células na camada mais superficial (ii) do córtex polimicrogírico, em relação à camada celular mais profunda (iv) parece ser determinado pela ocorrência de insulto vascular ou inflamatório, levando à necrose das lâminas corticais intermediárias IV, V, e VIa^{15,66,121,170}. Assim, resta uma camada neuronal acima desta zona de necrose, com as células granulares ordinariamente pertencentes às lâminas II e III do córtex, e uma camada abaixo da necrose, correspondendo às células da lâmina VIb. Este arranjo microarquitetônico e as postulações fisiopatogênicas têm sido embasados por uma série de experimentos em roedores e observações em fetos malformados. Dvorák et al.⁵¹, e Rosen et al.⁷³ demonstraram que um córtex polimicrogírico pode ser induzido em roedores a partir de uma lesão por congelamento cortical na última fase do período migratório. Estes autores concluíram que efetivamente ocorre necrose nas lâminas intermediárias do córtex, destruindo células que já haviam completado sua migração, principalmente aquelas localizadas nas camadas IV, V, e VIa. Além disto, experimentos com timidina marcada em modelos de microgiria⁵⁰ demonstraram que os neuroblastos ainda em movimento em direção ao córtex - ou seja, que não haviam completado sua migração no momento do insulto - conseguem migrar através da zona necrótica em direção às camadas mais superficiais do córtex, para onde estavam endereçados. Esta preservação do processo migratório final através da área de necrose deriva provavelmente da maior resistência dos neuroblastos ainda imaturos e das fibras gliais radiais ao insulto isquêmico. Postula-se que a lesão responsável pela alteração polimicrogírica ocorra nas fases finais do processo de migração neuronal, e isto tem recebido suporte de observações anátomo-patológicas de pacientes em que houve inequívoca associação entre um insulto entre a 20ª e a 26ª semanas de gestação e o achado de anormalidades polimicrogíricas^{168,182}.

O mecanismo pelo qual os diversos eventos destrutivos e reorganizacionais descritos acima levam à organização da área cortical afetada em microgiros e microsulcos não está totalmente elucidado. Entretanto, a hipótese mais aceita é a de que o excessivo desequilíbrio

entre o grande volume celular da camada neuronal mais superficial (camada ii do córtex microgírico) em comparação com o pequeno volume celular da camada neuronal mais profunda - camada iv do córtex microgírico, que já estava totalmente formada quando ocorreu o insulto e onde houve extensa necrose celular - levaria a um estímulo mecânico para a formação dos múltiplos microgiros¹⁶⁹. Um mecanismo similar é postulado para explicar o fenômeno inverso observado na paquigiria, onde a escassez de giros e sulcos ocorreria pelo mesmo desequilíbrio do volume celular entre a camada mais superficial e a mais profunda, apenas que, na paquigiria, o maior volume de células localiza-se na camada mais profunda, mecanicamente inibindo a formação de sulcos.

A esquizencefalia (SCH) poderia ser vista como representando um grau extremo de PMG, onde a destruição cerebral focal estende-se desde a região subpial até o epêndima ventricular^{10,13,14,16}. Forma-se uma fenda com dois lábios que podem estar amplamente abertos ("open lip schizencephaly") ou apostos um ao outro ("closed lip schizencephaly"). Por definição, existe comunicação entre o epêndima ventricular e a superfície pial, atestando para a destruição focal de toda a espessura do hemisfério cerebral, até o ventrículo lateral. A significativa semelhança entre PMG e SCH é também demonstrada pela tendência destas lesões a ocorrerem nas mesmas regiões - em geral na distribuição dos ramos da artéria cerebral média, especialmente nos territórios mais distais - e no fato de os lábios esquizencefálicos serem formados por córtex polimicrogírico. Um modelo recentemente proposto por Barkovitch e Kjos¹⁶ sugere que de acordo com a profundidade do insulto, a alteração cortical resultante será PMG superficial (quando o insulto acomete as porções mais superficiais do hemisfério), PMG em fenda (quando o insulto for um pouco mais profundo), ou SCH (quando o insulto englobar toda a espessura do hemisfério cerebral).

Tanto PMG quanto SCH são particularmente observadas no território da artéria cerebral média^{65,66,105,121}. Além disto, cistos porencefálicos freqüentemente são circundados por uma camada de córtex microgírico, reforçando a associação desta malformação cortical com uma etiologia isquêmica^{33, 117}.

Um aspecto fundamental referente à composição celular da PMG e da SCH é que muito embora haja desorganização arquitetônica, o córtex microgírico geralmente não apresenta neurônios displásicos ou células em balão^(63,66,84,170). Assim, os distúrbios da arquitetura e do posicionamento das células parecem resultar de rearranjo após evento destrutivo, sem que haja evidências para a ocorrência precedente ou concomitante de distúrbios de diferenciação e maturação neuronais. Estas características histológicas do córtex microgírico provavelmente determinam que o grau de epileptogenicidade destas lesões seja diferente daquele de malformações corticais associadas à presença de células displásicas ou indiferenciadas.

Estudos de imagem por RM podem sugerir a presença de múltiplos pequenos giros, agrupados em uma região cortical, em geral associados a uma área de atrofia cortical (Figura 1). Entretanto, muitas vezes estes microgiros podem estar praticamente fundidos, quando

então tenderão a dar uma aparência à RM de giros espessos. Quando a PMG vem associada à SCH, a imagem mostra a fenda esquizencefálica comunicando as superfícies ependimária e pial, com os lábios seja justapostos, seja separados (Figura 2). Frequentemente não é possível individualizar-se os microgiros que circundam a fenda.

2.2.3 *Displasias corticais focais tipo Taylor*

As displasias corticais focais tipo Taylor (DCFTT) - assim denominadas em homenagem ao autor que primeiro as descreveu associadas a epilepsias focais de difícil controle¹⁸⁹ - têm padrão histológico diferente daquele visto na PMG e na SCH^{10,13,14,106,108,189}. A região cortical afetada é praticamente homogênea em apresentar perda da organização arquitetônica em camadas e colunas. Os neurônios estão dispostos de forma aberrante e desorganizada, novamente alterando as relações entre as camadas mais superficiais e mais profundas. A maioria das displasias corticais focais também tem espessura cortical focalmente aumentada, e pode haver alteração no padrão giral. A característica principal destas lesões, entretanto, são as aberrações em relação aos tipos de células que as constituem^{127,170,176,189}. As células que compõem estas displasias são profundamente alteradas: observam-se neurônios gigantes, às vezes binucleados (neurônios displásicos - figura 3), e, em alguns casos, outras células gigantes, estas com citoplasma intensamente eosinofílico e padrão de coloração imunocitoquímica intermediário entre glia e neurônio, caracterizando células pluripotentes. Estas últimas, denominadas células em balão (Figura 4), são indistinguíveis das células que caracterizam histologicamente a esclerose tuberosa. Os neurônios displásicos caracterizam-se por acúmulo muito significativo de neurofilamentos no citoplasma, traduzindo alteração citoesquelética^{49,127}. Além de hipertróficas, as células apresentam aumento da árvore dendrítica, possivelmente levando a alterações no padrão de suas conexões sinápticas. Acredita-se que a presença destes *neurônios displásicos* decorra de um insulto precoce, acometendo o controle da formação celular per se, durante o desenvolvimento do córtex¹²⁷. Já as *células em balão* apontam para a existência de um distúrbio associado de diferenciação celular entre a linhagem neuroblástica e a glial¹⁷⁶. Provavelmente decorram também de alterações precoces¹²⁷, e talvez advenham de mutação somática^{35,36}. Esta última possibilidade poderia conciliar o fato de que estas mesmas células são características da esclerose tuberosa, mas, no contexto das displasias corticais localizadas, sua presença não se acompanha das demais características clínicas, anatômicas e genéticas da esclerose tuberosa.

Dentro deste contexto das displasias focais, é importante mencionar que algumas lesões são caracterizadas apenas por desorganização arquitetônica significativa, sem a associação de células anormais. Estes casos frequentemente não são identificados nos exames de imagem, e se denominam *microdisgenesias*. Na sua maior parte, estas últimas lesões representam achados apenas histopatológicos, em geral insuspeitados antes da análise do material excisado cirurgicamente. A relevância destas microdisgenesias na gênese de

desordens epilépticas não está totalmente determinada, embora alguns autores atribuam sua presença como a etiologia de síndromes epilépticas parciais ou generalizadas. É importante frisar que nenhum dos casos originalmente descritos por Taylor et al.¹⁸⁹ encaixava-se nesta categoria de microdisgenesias: todos tinham alterações inequívocas na morfologia celular, características de neurônios displásicos e células em balão.

Recentemente propusemos um sistema de classificação preliminar destas displasias corticais localizadas¹⁴⁷, levando-se em conta o mecanismo envolvido na sua gênese, os quais são espelhados pelo tipo de anormalidade histopatológica. Lesões caracterizadas apenas pela perda da arquitetura cortical, sem células anormais (microdisgenesia) foram denominadas displasias corticais grau I, e espelhariam um defeito isolado do processo de *migração neuronal*. Aquelas lesões que além da perda da arquitetura associavam-se com neurônios gigantes, displásicos, eram classificadas como displasias corticais grau II, e acreditávamos que decorressem de alterações da migração e da *maturação neuronal*. Por fim, aquelas lesões que além das características acima tinham também as células em balão foram denominadas lesões displásicas grau III, e adviriam de envolvimento tanto dos processos de migração e maturação, como também de *diferenciação celular*.

Pouco se conhece a respeito dos mecanismos íntimos da formação destas displasias corticais focais. Por exemplo, não se sabe porque uma determinada região do córtex cerebral apresenta uma lesão composta por diferentes graus de anormalidade, advindos de mecanismos diferentes de alteração celular. Uma hipótese pessoal seria que um insulto focal à matriz germinativa periventricular afete células primordiais e fibras gliais radiais de forma diferenciada. O acometimento das fibras seria responsável pela desorganização da arquitetura, gerando a impossibilidade dos neurônios serem “transportados” de forma ordenada e sequencial para colunas e lâminas corticais específicas. A alteração do posicionamento de muitas destas células poderia comprometer seu padrão de conexões sinápticas, levando à sua permanência num estado imaturo. Por fim, o envolvimento direto de algumas células primordiais poderia comprometer o processo de diferenciação entre uma linhagem glial ou neuroblástica, fazendo com que estas células migrem indiferenciadas para o córtex e lá permaneçam neste estado. A presença destas células indiferenciadas do tipo células em balão atesta um insulto precoce, possivelmente no primeiro trimestre da gestação em humanos¹²⁷.

A maioria dos pacientes com displasia cortical focal associada à epilepsia parcial apresenta, à RM, alterações anatômicas caracterizadas pelo espessamento focal da substância cinzenta cortical (Figura 5), acompanhada ou não de simplificação do padrão giral e borramento da transição córtico-subcortical (Figura 6)^{10,106,110,137,139,140}. Entre 30 e 40% dos pacientes apresentam também uma zona de sinal aumentado subjacente à lesão nas imagens obtidas em T2 e densidade de prótons (Figura 7)^{13,106,110,137}. Algumas vezes, entretanto, a única alteração é um aumento focal da espessura da camada cortical, observável em imagens

obtidas em T1, que deverá ser especificamente procurado. Muitas vezes esta alteração passa despercebida, e além disto um percentual clinicamente significativo de pacientes tem lesões displásicas invisíveis à RM ³⁴.

2.2.4 *Hemimegalencefalia*

Hemimegalencefalia (HMG) denomina um hemisfério (ou parte de um hemisfério) com dimensões claramente maiores do que o outro. Costuma acompanhar-se de aumento do ventrículo lateral ipsilateral ^{10,110,139,202}. Histologicamente, a HMG caracteriza-se por associação entre regiões polimicrogíricas, paquigíricas, áreas com displasias corticais focais com e sem células em balão, e heterotopias subcorticais ^{69,192,193,194,195}. É uma forma mista por excelência, tendo como característica unificadora a assimetria de volume entre os hemisférios. Um dado altamente relevante para o que será discutido nesta tese é que na HMG encontra-se, na grande maioria das vezes, abundância de neurônios displásicos e células em balão ^{36,171,172}. Nisto, constitui a única 'outra' forma de displasia cortical a assemelhar-se às alterações histológicas das DCFTT. Do ponto de vista fisiopatológico, imagina-se que ocorra associação entre alterações no material genético de células primordiais e no próprio controle do volume hemisférico por genes responsáveis pela compartimentalização do sistema nervoso (genes da família homeobox). Efetivamente, Bignami et al. ²⁰ e Manz et al. ¹¹⁸ observaram que os neurônios hipertróficos na HMG são poliplóides, havendo aumento da quantidade de DNA nas células do hemisfério hipertrófico.

O hemisfério alterado apresenta-se à RM como claramente aumentado de volume em relação ao outro (Figura 8). O ventrículo lateral ipsilateral está frequentemente dilatado, e isto também fica caracterizado aos exames de imagem. A lesão hemimegalencefálica em si é vista como combinação de áreas com paquigiria, áreas polimicrogíricas e heterotopias nodulares subcorticais. Frequentemente há um aumento de sinal em T2 e densidade de prótons na substância branca deste hemisfério alterado. Isto pode dever-se à gliose ou ao sinal obtido a partir de grande número de células que podem ficar dispersas na substância branca, sem formarem nódulos.

2.2.5 *Heterotopias nodulares focais*

As heterotopias nodulares focais, sejam subcorticais ou periventriculares, caracterizam-se por aglomerados de neurônios que tiveram sua migração interrompida num dado momento, e portanto não chegaram a concluir sua jornada rumo ao córtex cerebral (Figuras 9 e 10) ^{10,14,42}. Imagina-se que envolvimento restrito às fibras gliais radiais em uma determinada região possa estar na base das heterotopias nodulares focais, embora alteração focal na programação genética de um grupo de neurônios também possa ser o responsável pela cessação do movimento em direção ao córtex. As alterações sinápticas decorrentes da

presença de neurônios em situação heterotópica pode levar ao potencial epileptogênico destas lesões. Um aspecto relevante para esta tese é que as alterações histológicas destas heterotopias limitam-se à ocorrência de aglomerados de neurônios histologicamente normais, porém em posição heterotópica. Os neurônios *não são displásicos e nem ocorrem células em balão* ^{42,66,166,170}. À RM os nódulos heterotópicos caracterizam-se por massas de tecido com parâmetros de imagem idênticos à substância cinzenta do córtex normal. Quando extensas, estas heterotopias acompanham-se de desorganização do padrão giral do córtex suprajacente, na medida em que este último carece do contingente celular que ficou em situação heterotópica, não havendo, assim, a formação de circunvoluções anatomicamente adequadas^{14,144} (Figura 9).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELETROGRÁFICAS E CIRÚRGICAS DAS DISPLASIAS CORTICAIS LOCALIZADAS

Independentemente do tipo anatômico, as displasias corticais localizadas tendem a apresentar-se clinicamente de forma semelhante. Sem nenhuma sombra de dúvida, as três manifestações clínicas predominantes são déficits motores uni ou bilaterais, alterações cognitivas e crises epiléticas. Por outro lado, embora exista certa homogeneidade nas manifestações eletrográficas das diferentes formas de displasia cortical, algumas particularidades relativas a formas específicas têm sido descritas recentemente e serão revisadas abaixo.

2.3.1 Alterações motoras

Em cada entidade específica, a ocorrência, o tipo e a gravidade das alterações motoras e cognitivas depende da localização e da extensão das anormalidades displásicas. Entre 40 e 70% dos pacientes com DCFTT apresentam envolvimento lesional das regiões centro-insulares^{13,147}. Com isto, a ocorrência de síndrome piramidal unilateral, acompanhada ou não de hemiparesia congênita, é uma observação comum nestas lesões. Na série inicial de Montreal, 50% dos pacientes com DCFTT tinham hemiparesia congênita, na maioria das vezes de grau leve¹³⁷. Resultados similares foram relatados por Barkovitch e Kjoos¹³, em pacientes com o mesmo tipo de lesão, mas apenas em 15% daqueles recentemente relatados por Raymond et al.¹⁶⁵. Pacientes com PMG e SCH unilaterais apresentam alterações clínicas semelhantes, porém a frequência de alterações motoras é ainda maior. Isto se explica pelo marcado predomínio de localização destas lesões nas regiões peri-rolândicas, ao redor da fissura de Sylvius. Barkovitch e Kjoos¹⁶ descreveram 20 pacientes com SCH, em 17 dos quais (85%) a lesão envolvia as regiões centrais. Da mesma forma, todos os 7 pacientes com PMG unilateral descritos por Guerrini et al.⁷⁹ envolviam as regiões centro-insulares.

Ainda dentro desta predominância inequívoca da localização da PMG na região perisilviana, Kuzniecky et al.^{103,105,109} descreveram uma síndrome específica, denominada "síndrome perisilviana bilateral congênita", na qual alterações corticais comprovadamente polimicrogáficas¹⁸ envolvem ambas as regiões perisilvianas, levando a alterações motoras no controle da musculatura bulbar. Caracteristicamente, estes pacientes apresentam disartria e dispraxia buco-lingual, que limita os movimentos laterais e de protrusão da língua. Outras manifestações pseudo-bulbares podem também estar associadas. Duche et al.⁴⁵ e Kim et al.⁹⁸ também relataram pacientes com quadros similares e patologia idêntica. Lesões esquizencefálicas bilaterais envolvendo regiões centrais também têm sido descritas. Quando bilaterais, todas as formas de displasias corticais localizadas tendem a ser mais severas, particularmente no que tange às alterações de função motora¹⁶.

Entidades com comprometimento severo de todo um hemisfério, como a HMG, geralmente manifestam-se por hemiparesias, embora não haja uma regra no que diz respeito à gravidade: por vezes, pacientes com HMG têm função motora normal ou apenas levemente diminuída, embora a regra sejam quadros com maior déficit. Vigevano et al.¹⁹⁴ dividem os pacientes com HMG em dois subgrupos, de acordo com a precocidade do início das crises, a gravidade da epilepsia, as alterações cognitivas e os déficits motores. Um dos subgrupos caracteriza-se por crises iniciadas no período neonatal, muito graves, com deterioração motora e cognitiva progressivas, chegando a grave hemiparesia e retardo mental, enquanto o outro subgrupo é constituído por pacientes nos quais as crises iniciam-se mais tardiamente, são frequentemente controláveis com fármacos antiepilépticos, e nos quais as alterações motoras e cognitivas são geralmente leves.

Por fim, aqueles pacientes com heterotopias nodulares focais, subcorticais ou periventriculares, são os que apresentam um menor índice de alterações motoras. Mais uma vez, isto dependerá da localização e da extensão destas anormalidades. Deve-se lembrar que quanto mais grave a heterotopia - em outras palavras, quanto mais neurônios cessaram sua migração em direção ao córtex e acumularam-se nos nódulos heterotópicos - mais significativa a depleção neuronal nas regiões corticais para onde estes neurônios estavam originalmente endereçados. Em estudo recente, Dubeau et al.⁴² relataram alterações motoras na forma de hemiparesia leve em 40% de 13 pacientes com heterotopias nodulares focais. Por outro lado, apenas 2 de 20 pacientes com heterotopias nodulares periventriculares tinham alterações motoras, ambos com leves sinais piramidais, sem déficits de força. Números semelhantes foram observados por Barkovitch e Kjos¹⁴.

2.3.2 Alterações cognitivas

Nos pacientes com heterotopias nodulares, ao redor de 60 a 70% apresentam desenvolvimento psicomotor normal, e 70 a 80 % têm funcionamento cognitivo dentro da média, com quociente de inteligência (QI) maior ou igual a 80^{14,42}. Aqueles pacientes nos quais a heterotopia é subcortical tendem a ter mais alterações cognitivas do que aqueles com heterotopias periventriculares. Na série original de 30 pacientes com DCFTT estudados em Montreal¹³⁷, metade tinham uma história de retardo no desenvolvimento psicomotor, e apenas 9 (30%) frequentaram escolas normais. Num estudo de 100 pacientes com as mais diversas formas de displasias corticais e outras lesões correlatas, Raymond et al.¹⁶⁵ relataram que apenas 10% tinham QI abaixo de 70, sugerindo que lesões displásicas não sejam frequentemente acompanhadas por alterações cognitivas. Assim como revisado acima no que tange às alterações motoras, a presença e gravidade das alterações cognitivas depende da extensão e localização das lesões. Pacientes com PMG ou SCH unilaterais pequenas raramente apresentam déficits cognitivos, enquanto nos pacientes com lesões bilaterais tais déficits são a regra.

Por fim, deve ser mencionado que além da possibilidade de alterações cognitivas difusas, alguns pacientes apresentam déficits específicos, particularmente de aquisição da fala ou outras anormalidades de linguagem, quando lesões displásicas de qualquer tipo envolvem regiões corticais eloqüentes para o desenvolvimento destas funções.

2.3.3 Crises epilépticas

A essência do atual interesse pelas displasias corticais em epileptologia reside tanto na possibilidade de sua identificação pelos exames de imagem quanto pela sua associação freqüente com epilepsias refratárias à medicação antiepiléptica. Entretanto, os dados disponíveis na literatura tendem a superestimar a relação entre lesões displásicas e crises epilépticas. Isto ocorre uma vez que são justamente estes pacientes epilépticos aqueles a serem predominantemente investigados por RM. Assim, a prevalência relativa de displasias corticais relacionadas a crises epilépticas não é conhecida. Neste contexto, pacientes com displasias corticais à RM sem história de crises epilépticas têm sido relatados.

As crises epilépticas em pacientes com displasias corticais localizadas podem iniciar-se desde o período neonatal até a quarta década da vida. Isto varia com o tipo e a extensão da lesão displásica. Pacientes com displasias hemisféricas extensas, na forma de HMGs ou de DCFTT multilobares, frequentemente iniciam com crises, em geral freqüentes e graves, no período neonatal ou nos primeiros meses de vida. Formas mais restritas de lesões displásicas geralmente se manifestam por crises epilépticas entre os 5 e os 15 anos de idade.

A semiologia das crises epilépticas nos pacientes com displasias corticais localizadas é interessante de ser analisada em detalhe. Estes pacientes poderão apresentar crises parciais simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, como quaisquer outros pacientes com as mais diversas etiologias de epilepsia parcial. Porém, uma característica das crises epilépticas associadas a displasias corticais localizadas é o nítido predomínio de manifestações extratemporais. Na série original de Montreal¹³⁷, apenas um dos 30 pacientes com DCFTT tinha crises com semiologia temporal mesial, e este número estende-se para 2 de 53 (4%) na atualização desta série, com a inclusão de novos pacientes de Porto Alegre e Chonju¹⁵¹. Embora algumas séries relatem pacientes com DCFTT especificamente restrita a um dos lobos temporais anteriores, não há dúvidas de que constituem-se na minoria dos pacientes com displasias corticais e epilepsia. Aproximadamente 30 a 70% dos pacientes nas diversas séries tinham crises com semiologia frontal ou fronto-central, e o restante dos pacientes apresentavam semiologia típica de crises parietais ou occipitais. Uma distinta exceção são os pacientes com heterotopias nodulares periventriculares. Nestes, é comum a existência de semiologia têmporo-límbica^{42,89,164}. Entretanto, como os resultados das lobectomias temporais nestes pacientes são pobres⁴², pode-se inferir que a relação entre a semiologia têmporo-límbica e a área de origem das crises é inconsistente.

Um outro aspecto muito significativo nestes pacientes é que mais da metade deles apresenta crises parciais simples motoras, que podem ou não generalizar-se secundariamente. Isto decorre da alta incidência de lesões centro-insulares. Tomado isoladamente, este dado pode parecer irrelevante, já que lesões centro-insulares freqüentemente manifestam-se por crises parciais motoras, qualquer que seja o substrato etiológico. O aspecto importante, no entanto, é que em muitos destes pacientes com lesões displásicas centro-insulares a RM é normal. Neste cenário, a presença de crises parciais motoras refratárias deve levantar a suspeita de uma lesão displásica subjacente.

Ocasionalmente, pacientes com algumas formas de displasias corticais apresentam espasmos infantis, característicos da síndrome de West. Estas crises foram observadas, em geral no primeiro ano de vida, em pacientes com HMG, DCFTT multilobares e polimicrogrias bilaterais extensas. Chugani et al.²⁷ demonstraram, inclusive, que DCFTT associadas a espasmos infantis podem ser invisíveis à RM, mas sugeridas por tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Por volta de 30% dos pacientes com DCFTT e com HMG nas nossas séries^{137,147,151} têm história de status epilepticus. Este dado é relevante, e nos estudos em que não foi confirmado sempre houve uma mistura de pacientes com formas diferentes de displasia cortical¹⁶⁵. Isto é significativo, pois sabe-se que outras formas de displasias corticais, notadamente as heterotopias nodulares, não se acompanham de uma maior incidência de status epilepticus em relação a outras etiologias não displásicas de epilepsia⁴². Além disto, como esta tese procurará demonstrar, também as polimicrogrias e as esquizencefalias não costumam acompanhar-se de episódios de status epilepticus.

Complementando o que foi revisado acima, em pacientes com DCFTT e HMG foram relatados episódios de status parcial motor, ou epilepsia partialis continua (EPC)^{68,104}. A ocorrência de EPC deve levantar a suspeita de uma etiologia displásica. Isto é especialmente significativo naqueles pacientes nos quais a EPC ocorre no período neonatal, ou quando a RM é normal³⁴, embora na maior parte das vezes a RM vá mostrar a alteração displásica. É claro que EPC pode advir de qualquer tipo de lesão localizada na região central^{178,190}. Entretanto, quando não há uma lesão óbvia, a causa mais provável é que seja uma displasia cortical. Evidências neste sentido serão apresentadas ao longo desta tese.

Por fim, deve ser mencionada a participação de algumas formas de displasia cortical - notadamente as HMGs e as DCFTT multilobares - no conjunto de substratos etiológicos causadores do que se tem denominado recentemente "epilepsias catastróficas da infância"¹⁸¹. Na base deste conceito está não apenas a severidade das crises (parciais, generalizadas e espasmos infantis, em varáveis combinações) como também a tendência a progressiva deterioração de funções motoras e cognitivas. Está claro que quando tal cenário clínico estiver associado a alguma das formas de displasia cortical, o tratamento cirúrgico precoce está plenamente indicado^{27,181,195}.

2.3.4 Anormalidades eletrográficas

Em aproximadamente dois terços dos pacientes com displasias localizadas, a área cortical que contém as descargas epilépticas interictais é mais extensa do que a região cortical que contém a lesão visível aos exames de imagem^{137,147}. Isto pode dever-se seja a aspectos relacionados à epileptogênese secundária, ou a presença de zonas displásicas microscópicas, não visualizáveis à RM.

A característica mais comum das anormalidades epileptógenas em pacientes com displasias corticais - como de resto em todas as outras etiologias de epilepsia parcial - é a presença de pontas e ondas agudas, que se repetem a intervalos variáveis. Além disto, aproximadamente metade dos pacientes com DCFTT ou HMG (ou seja, metade daqueles pacientes cujas lesões contém neurônios displásicos ou células em balão) apresentam um padrão bastante específico de descargas de pontas ou ondas agudas extremamente freqüentes, praticamente contínuas, por vezes rítmicas, localizadas na região do escalpo suprajacente à lesão^{71,72} (Figura 11). Este achado é bastante característico e deve levantar de imediato a suspeita de uma lesão displásica. A especificidade deste padrão eletrencefalográfico para alguns tipos específicos lesões displásicas será examinada nesta tese.

Em termos de eletrocorticografia, um aspecto ainda mais típico de displasia foi recentemente descrito pelo nosso grupo^{148,151}. Trata-se de atividade epileptogênica muito intensa, registrada diretamente do córtex displásico, que pode apresentar-se sob um de 3 padrões: (a) crises eletrográficas de repetição (Figura 12); (b) surtos repetidos de polipontas em altas frequências (Figura 13); ou (c) pontas ou ondas agudas rítmicas ou semi-rítmicas, contínuas ou quase-contínuas, ao longo de todo o traçado (Figura 14). Um destes padrões esteve presente em dois terços dos pacientes com displasia cortical, e em apenas um de 40 pacientes com outras etiologias de lesão¹⁴⁸. Assim, estas descargas ictais ou contínuas ao ECoG (e as descargas contínuas ao EEG) são altamente características de displasia cortical localizada. Histopatologicamente, todos os pacientes nos quais um destes padrões intensamente epileptogênicos foi registrado apresentavam neurônios displásicos, acompanhados ou não de células em balão.

2.3.5 Tratamento cirúrgico

Os avanços que vêm sendo obtidos na identificação de lesões displásicas no córtex cerebral de pacientes epilépticos e no delineamento das estratégias cirúrgicas mais apropriadas têm-se refletido em resultados cirúrgicos progressivamente melhores no que concerne o controle de crises refratárias¹³³. Deixando-se de lado ocasionais confusões na literatura, onde alguns estudos mesclam diferentes tipos de displasias corticais como se

constituíssem uma entidade única e assim relatam resultados muitas vezes conflitantes¹⁶⁵, está ficando cada vez mais nítido que ao redor de dois terços dos pacientes com DCFTT/HMG obtém resultados muito favoráveis com o tratamento cirúrgico^{37,151,152}. Resultados mais específicos variam com a localização e a extensão das lesões, o que determinará o quão completa poderá ser a excisão do tecido displásico e da zona epileptogênica. Séries de pacientes com lesões displásicas em lobos temporais têm mostrado que até 90% podem ficar livres de crises ou ao menos melhoram significativamente após a operação^{147,150}. Estas estimativas diminuem para 65 a 70% quando se leva em consideração lesões displásicas extra-temporais^{138,151}.

Está bem determinado que o conhecimento das estratégias cirúrgicas mais apropriadas para lidar com estas lesões têm tido grande impacto nos bons resultados que têm sido obtidos^{151,152}. Entretanto, o fato de que lesões displásicas localizam-se preferencialmente ao redor de áreas corticais eloqüentes, como as regiões rolândicas, e são freqüentemente mais extensas do que mostram os estudos de imagem por RM também tem relevância para os resultados cirúrgicos^{147, 148}. Estes aspectos são os principais responsáveis pelos resultados do tratamento cirúrgico destas lesões serem menos previsíveis e algo menos favoráveis do que aqueles observados em pacientes com epilepsia temporal refratária, associada a esclerose temporal mesial¹⁵³ ou a lesões corticais de natureza não-displásica bem localizadas²⁵.

De qualquer forma, está relativamente bem estabelecido que os melhores resultados cirúrgicos em pacientes com DCFTT/HMG associam-se com excisão o mais completa possível (i) da lesão displásica visível à RM ; (ii) das regiões corticais que apresentam descargas epileptógenas contínuas ao ECoG (ver acima, e figuras 12, 13 e 14) ; e (iii) das regiões de início das crises identificadas por placas de eletrodos subdurais.

2.4 EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA (EPC)

O estudo da EPC têm dois marcos históricos e geográficos interessantes, a partir de observações clínicas feitas na Rússia, no final do século XIX e no Canadá, na metade do século XX. Em 1895, Kozhevnikow^{100,101} descreveu 4 pacientes com uma forma peculiar de apresentação epiléptica, caracterizada por contrações musculares clônicas praticamente contínuas, envolvendo alguns segmentos de um hemicorpo, intermitentemente evoluindo para crises generalizadas. Ele notou que, apesar da persistência das crises de forma contínua ou praticamente contínua por vários anos, não havia deterioração cognitiva significativa, e atribuiu às crises eventuais reduções da força muscular nos segmentos afetados. Alguns anos mais tarde, Omorokov¹³⁴ associou esta forma de epilepsia a um tipo de encefalite não progressiva, endêmica na Sibéria.

Em 1958, Rasmussen et al.¹⁶³ em Montreal, descreveram um quadro idêntico de EPC em 3 pacientes com uma forma localizada de encefalite, identificada em espécimens corticais excisados cirurgicamente para o controle de crises parciais motoras refratárias. Em contraste com os casos russos, entretanto, os pacientes descritos por Rasmussen et al.¹⁶³ apresentavam um quadro de progressiva deterioração motora e intelectual. Observações subseqüentes permitiram o delineamento da síndrome conhecida por encefalite crônica de Rasmussen¹³² a qual está frequentemente associada a EPC.

EPC é uma forma de apresentação de crises parciais motoras caracterizada por contrações musculares clônicas, regulares ou irregulares, envolvendo uma região limitada do corpo, persistindo por no mínimo 1 hora, e recorrendo a intervalos menores de 10 segundos¹⁷⁸. Os abalos musculares tipicamente afetam grupos musculares agonistas e antagonistas, têm uma certa ritmicidade, duram de 1 a 2 segundos e seguem-se por uma fase quiescente de 2 a 4 segundos. Este padrão persiste durante o sono e frequentemente acentua-se com tentativas de movimento voluntário com a extremidade acometida ou com estresse⁴⁸. Na grande maioria dos casos, episódios de EPC duram de várias horas a vários dias ou semanas. Acredita-se que as crises perduram por longos períodos em função de uma hiperexcitabilidade do córtex rolândico acometido por substrato lesional¹⁷⁸. Outros tipos de crises parciais motoras, com ou sem progressão 'jacksoniana', além de crises parciais com generalização secundária podem estar presentes nestes pacientes¹⁹⁹.

Muito embora as etiologias associadas com EPC sejam múltiplas^{7,178,199} na prática um número reduzido de afecções é responsável pela maior parte dos casos. Em adultos, EPC geralmente resulta seja de infartos ou hemorragias, seja de tumores no córtex rolândico ou perirrolândico^{8,9,199}. Em crianças, muito embora estas mesmas entidades possam ocorrer, EPC sempre deve levantar a suspeita de encefalite crônica de Rasmussen, entidade na qual mais de 50% dos pacientes apresentam episódios de EPC¹³².

Em 1982, Bancaud propôs a divisão das EPCs em dois tipos⁸ de acordo com critérios clínicos e eletrencefalográficos, diferenciando especificamente uma forma com alterações

eletrográficas focalizadas, etiologia geralmente conhecida e ausência de deterioração neurológica significativa (EPC tipo I), de uma outra forma, mais severa, com alterações eletrencefalográficas mais difusas, etiologia desconhecida e deterioração neurológica progressiva (EPC tipo II). Sabe-se hoje que vários pacientes com EPC tipo II tem encefalite crônica de Rasmussen⁹.

Em nenhum momento até 1991, quando publicamos a série original de Montreal¹³⁷, fôra levantada a possibilidade de que EPC pudesse resultar de displasia cortical localizada no córtex rolândico, e que muitos dos casos de EPC com neuroimagem sem etiologia definida pudessem, na verdade, dever-se a displasia cortical rolândica. Ao longo destes últimos 5 anos, entretanto, alguns relatos de caso^{34,67,68,104} têm mostrado a relação entre EPC e displasia cortical rolândica, muito embora alguns autores acreditem que a ocorrência de EPC neste contexto seja rara⁶⁸.

Talvez mais importante do que a demonstração de que EPC pode ser causada por displasias corticais, os poucos casos descritos até o momento sugerem que, no contexto de uma lesão displásica, a EPC costuma ser de extrema gravidade, com episódios repetidos ou prolongados por até vários meses^{34,183}. Um dos objetivos desta tese será avançar ainda mais nestas observações, e propor que EPC associada a displasia cortical constitui uma síndrome epiléptica específica, que será então delineada.

2.5 DISPLASIAS CORTICAIS DIFUSAS OU GENERALIZADAS

Muitas vezes, alterações do desenvolvimento cortical vão ter uma distribuição difusa e constituir síndromes específicas, definidas pelo tipo de alteração anatômica identificada pela RM. Uma forma de classificar estas displasias difusas ou generalizadas seria a seguinte:

- Lissencefalia;
- Paquigiria difusa;
- Heterotopia laminar subcortical difusa(“ síndrome do córtex duplo ”) (SCD);
- Heterotopia laminar periventricular;
- Heterotopia nodular periventricular difusa;
- Formas mistas;

Estas displasias corticais difusas ou generalizadas constituem, na verdade, um continuum de alterações anatômicas de natureza semelhante, porém de gravidade variável. Todas, provavelmente, refletem interferências difusas no processo de migração neuroblástica, variando quanto ao momento da interferência, sua gravidade e a região mais acometida nas fibras gliais radiais. A compreensão desta *noção de continuum* fica facilitada a partir do conhecimento dos mecanismos propostos para a formação do padrão dos giros e sulcos corticais. É aceito o modelo de formação do padrão giral proposto por Richman et al.¹⁶⁹. Estes autores propõem que o estímulo para a formação dos giros decorre de um desequilíbrio fisiológico entre o número de células nas camadas mais superficiais em comparação com aquele das camadas mais profundas do córtex. Normalmente, o volume ocupado pelas células granulares das camadas corticais II, III, e IV é maior do que aquele ocupado pelas células das camadas V e VI. Levando-se em conta que as células destinadas às camadas mais profundas migram antes do que aquelas destinadas às camadas corticais mais superficiais (padrão ‘inside-out’)¹⁶⁹, interferências com os processos migratórios sempre comprometem o movimento das células destinadas às camadas mais superficiais. Assim, quanto menor a interferência no processo migratório, mais definida a predominância de células superficiais, com o conseqüente estímulo para a formação dos giros. Quanto mais precoce e/ou mais intensa a interferência no processo migratório, maior o número de células que deixarão de chegar ao córtex, ficando em situação heterotópica. Como as células destinadas às camadas superficiais migram depois dos neurônios das camadas profundas, quanto mais precoce o insulto menos neurônios destinados às camadas mais superficiais efetivamente chegarão ao córtex e, portanto, menor o estímulo para a formação de giros¹⁴⁴.

Na *lissencefalia* o córtex é totalmente desprovido de sulcos e, histologicamente, observa-se uma maciça camada de neurônios em posição imediatamente subcortical ou no que seria a camada mais profunda de um complexo córtico-subcortical com uma tênue camada superficial de células, uma camada de fibras, e uma maciça camada profunda de neurônios heterotópicos,

imediatamente subcorticais^{10,12,18,24,110}. O absoluto predomínio de células na camada mais profunda não permite a formação de giros¹⁶⁹, e sugere que o insulto foi bastante precoce no período embrionário, deixando em situação heterotópica a vasta maioria das células destinadas às camadas corticais superficiais. A *paquigiria difusa* é uma alteração em tudo similar à lissencefalia, apenas que algo menos severa³⁰. A presença de maior contingente celular nas camadas mais superficiais constitui-se num estímulo, mesmo que claramente insatisfatório, para que ao menos alguns giros sejam formados. Caracteristicamente, os giros são muito extensos e os sulcos rasos, às vezes quase imperceptíveis^{30,144}. Os demais aspectos são semelhantes à lissencefalia. Na verdade, é muito comum verificar-se a associação de regiões lissencefálicas com regiões paquigíricas num mesmo cérebro^{12,39}. Já as *heterotopias laminares subcorticais difusas* ou SCD (Figura15) - representam o polo mais benigno do espectro das displasias corticais difusas. Imagina-se que o insulto seja mais tardio, pois o prejuízo na formação dos giros é muito menor do que nos casos de paquigiria^{11,17,136,144}. Isto sugere que quando houve a interferência no processo migratório um contingente suficiente de células já havia chegado nas camadas mais superficiais do córtex permitindo a formação de giros. Apesar disto, uma coleção de células fica em situação subcortical, como uma lâmina (ou um “segundo córtex”), constituída por neurônios que não chegaram ao seu destino final. Esta segunda camada tem dimensão variável, justamente na dependência de quão precoce ou tardio foi o insulto e a cessação do processo migratório. Quanto mais precoce, mais espessa será a camada heterotópica, e menos organizado o córtex suprajacente, chegando a aproximar-se de um padrão paquigírico, reforçando a noção de continuum^{136,144}. Por fim, as *heterotopias laminares e nodulares periventriculares difusas* são formas de displasia difusa nas quais a cessação da migração dá-se mais próxima aos ventrículos laterais^{42,89,164}. Conforme colocado acima, é provável que lissencefalia, paquigiria difusa e SCD constituam um continuum de anormalidades migratórias. O momento em que ocorre o insulto relaciona-se diretamente com o volume de células que já vão ter chegado ao córtex e portanto completado sua jornada migratória. Isto, por sua vez, vai determinar o padrão giral. Como seria de se esperar, as manifestações clínicas destes pacientes variam ao longo do mesmo gradiente. Quanto mais grave o distúrbio de formação cortical, menos células terão chegado ao córtex e mais grave o quadro clínico-eletrográfico^{17,136,144}. Na lissencefalia, a significativa falta de células no córtex associa-se a alterações neurológicas graves: retardo mental, espasticidade ou hipotonia difusa e epilepsias multifocais ou generalizadas secundárias^{12,21,94,129}. A paquigiria difusa é uma anormalidade um pouco mais leve, novamente tanto do ponto de vista anatômico quanto do clínico. Pacientes com paquigiria difusa frequentemente têm síndromes epiléticas muito graves, como Lennox-Gastaut e outras formas de epilepsia generalizada secundária^{19,30,144,187}. Além disto, o desenvolvimento neurológico é significativamente alterado. Tanto a lissencefalia quanto a paquigiria difusa associam-se a padrões muito alterados de atividade elétrica cerebral, demonstrável ao EEG¹⁵⁹. Observa-se lentificação difusa dos ritmos de base, associada a descargas epileptógenas sejam multifocais, sejam generalizadas e sincrônicas.

Alguns pacientes terão complexos-ponta-onda lentos característicos da Síndrome de Lennox-Gastaut; outros, com lissencefalia, poderão apresentar ritmos rápidos de alta amplitude, por vezes considerados característicos desta malformação.

No extremo oposto do espectro de severidade encontram-se os pacientes com heteropia laminar subcortical difusa ou SCD. Esta malformação é claramente relacionada mas inquestionavelmente mais benigna do que a lissencefalia e a paquigiria difusa^{11,17,137,144}. Ela se caracteriza por uma camada mais ou menos fina de neurônios heterotópicos, em forma de uma tira ou lâmina, a qual é separada do córtex suprajacente pelas fibras em “U”^{92,197,106,145,141} (Figura 15). A menor espessura da banda heterotópica indica que muito mais células conseguem chegar ao córtex cerebral. Conseqüentemente, o padrão giral acima da heteropia é muito melhor preservado do que nas formas mais graves de displasias difusas^{144,169}. Na mesma linha, estes pacientes geralmente têm quadros clínicos bem menos graves. Alguns têm epilepsia com crises controláveis por medicamentos, e funcionamento motor, linguístico e acadêmico bastante adequado^{17,136}. Dentro da SCD o grau de comprometimento neurológico aparentemente segue um gradiente de proporcionalidade direta com a espessura da lâmina heterotópica. Quanto mais espessa a heteropia, menos células no córtex, mais graves as alterações neurológicas¹⁷. É muito importante enfatizar que alguns pacientes com a SCD levam vidas praticamente normais, enquanto outros têm significativo comprometimento de função neurológica e epilepsia de difícil controle.

As alterações ao EEG são extremamente variáveis¹³⁶: vão desde ritmos de base normais, associados a descargas epileptógenas focais ou multifocais (Figura 16), até lentificação difusa e complexos ponta-onda lentos, generalizados e sincrônicos, com ou sem acentuação focal (Figura 17). Alguns pacientes têm lentificação dos ritmos de base associada a descargas multifocais; ocasionalmente as descargas epileptogênicas podem predominar em uma determinada região cortical, a despeito do caráter difuso da heteropia. Pacientes com heteropias laminares e nodulares periventriculares difusas também têm quadros clínico-eletrográficos extremamente variáveis, na dependência da gravidade da alteração, refletida pelo volume de células que foi impedido de migrar ao córtex^{42,164}.

Apesar de apresentarem múltiplos tipos de crise, os pacientes com formas difusas ou generalizadas de displasia cortical são freqüentemente incapacitados por crises de queda súbita ao solo (“drop attacks”). Este tipo de crise, quando inapelavelmente refratário aos fármacos antiepilépticos, costuma ser tratado por calosotomia, porém com resultados muito pouco satisfatórios^{115,143,147}.

Um aspecto de certo modo inesperado é que muitos pacientes com displasias corticais difusas ou generalizadas, particularmente aqueles com a SCD, apresentam algumas evidências de focalização de suas anormalidades. Tanto na nossa série original¹³⁶, quanto em vários outros estudos nos últimos anos, observa-se que alguns pacientes relatados têm crises *parciais*, alterações eletrográficas *focais*, ou ainda algum tipo de alteração de imagem funcional apontando para uma disfunção mais *localizada*^{17,76,90,119}. Assim, parece que, a despeito da

distribuição difusa das alterações displásicas, muitos pacientes com SCD têm evidências de *focalização*.

Embora mencionadas em relatos esporádicos de casos, estas possíveis evidências de focalização das disfunções corticais nestes pacientes não foram até agora analisadas em detalhe.

II. Objetivos

Objetivo geral #1: Correlacionar os diversos tipos de displasia cortical com indicadores clínicos e eletrográficos de gravidade do quadro epiléptico.

Objetivos específicos:

- 1.1 Comparar a ocorrência de status epilepticus em pacientes apresentando displasia cortical focal -tipo "Taylor " (DCFTT) ou hemimegalencefalia (HMG) com aquela observada em pacientes com polimicrogiria (PMG) ou esquizefalia (SCH);
- 1.2 Comparar a presença de descargas epileptogênicas contínuas ao eletrencefalograma (DEC- EEG) em pacientes com DCFTT/HMG com aquela observada em pacientes com PMG/SCH;
- 1.3 Comparar o grau de controle das crises epiléticas com fármacos antiepiléticos em pacientes com DCFTT/HMG e naqueles com PMG/SCH;

Objetivo geral #2: Delinear a síndrome da epilepsia partialis continua (EPC) associada a displasias corticais.

Objetivos específicos:

- 2.1 Comparar a ocorrência de EPC em pacientes com displasias corticais em geral com aquela em um grupo de pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampais não displásicas;
- 2.2 Comparar a ocorrência de EPC em pacientes com DCFTT/HMG e em pacientes com PMG/SCH;
- 2.3 Comparar a ocorrência de crises parciais motoras, síndrome piramidal e localização rolândica das lesões entre pacientes com displasias corticais *e* EPC, pacientes com displasias corticais *sem* EPC e pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampais não displásicas;
- 2.4 Comparar a frequência de localização das descargas epileptogênicas interictais nas regiões rolândicas ao EEG de escalpo e ao eletrocorticograma (ECoG) em pacientes com displasias corticais *e* EPC, em pacientes com displasias corticais *sem* EPC e em pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampais não displásicas;

- 2.5 Comparar a ocorrência de DEC - EEG e de DEC - ECoG em pacientes com displasias corticais *e* EPC, em pacientes com displasias corticais *sem* EPC, e em pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampais não displásicas;
- 2.6 Analisar e comparar as seqüelas motoras após cirurgia ressectiva para controle de crises refratárias em pacientes com displasias corticais *e* EPC, em pacientes com displasias corticais *sem* EPC e em pacientes com lesões epileptogênicas extra hipocampais não displásicas;
- 2.7 Levando em conta os objetivos específicos acima expostos, delinear:
 - (i) a síndrome de EPC associada a displasias corticais;
 - (ii) a síndrome de EPC associada especificamente a pacientes com DCFTT/HMG;

Objetivo geral #3: Caracterizar as evidências de disfunção cortical localizada (focalização) nas heterotopias laminares subcorticais difusas ou “síndrome do córtex duplo” (SCD).

Objetivos específicos:

- 3.1 Quantificar as evidências de focalização em pacientes com a SCD quanto a:
 - (i) ocorrência de crises parciais;
 - (ii) presença de alterações focais ou localizadas ao EEG;
 - (iii) alterações localizadas do fluxo sanguíneo cerebral, observadas por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT);
- 3.2 Correlacionar as evidências de focalização em pacientes com SCD com outras variáveis clínicas, cognitivas, eletrográficas e de neuroimagem;

Objetivo geral #4: Em função dos objetivos anteriores, propor uma nova classificação das displasias corticais, com base em mecanismos fisiopatogênicos, alterações histopatológicas e achados de neuroimagem.

III. Casuística e Metodologia

Cento e trinta e oito pacientes epilépticos atendidos nos Programas de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, em Porto Alegre (PCE-PUCRS), do Montreal Neurological Institute (MNI), em Montreal, Canadá, e do Chonbuk National University Hospital (CNUH), em Chonju, Coréia do Sul, constituem a casuística total deste estudo. Como será visto a seguir, estes pacientes caracterizam diferentes subgrupos, de acordo com os objetivos dos 3 subprojetos que compõem o cerne desta tese.

SUBPROJETO I

RELAÇÃO ENTRE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS, FISIOPATOGÊNICOS E DE NEUROIMAGEM COM INDICADORES CLÍNICOS E ELETROGRÁFICOS DE GRAVIDADE DA EPILEPSIA EM PACIENTES COM DISPLASIA CORTICAL

I.1) Definição dos grupos: características histopatológicas e à ressonância magnética (RM)

Setenta e oito pacientes apresentavam alguma forma de displasia cortical localizada, em um ou ambos os hemisférios cerebrais. Em 54 destes, a análise histológica do tecido displásico e/ou os exames de imagem por RM definiram um diagnóstico de displasia cortical focal - tipo "Taylor" (DCFTT) ou de hemimegalencefalia (HMG). Levando-se em conta os diferentes métodos diagnósticos, 47 pacientes tinham DCFTT e 7 HMG. O conjunto destes 54 pacientes será doravante denominado grupo DCFTT/HMG. Nos 46 pacientes deste grupo em que foi possível a análise histopatológica do tecido displásico, esta mostrou associação entre desorganização no posicionamento das células no córtex cerebral - com o desaparecimento do arranjo em camadas e colunas - e a presença de células atípicas. Estas últimas subdividiam-se em neurônios gigantes ou displásicos e células em balão ("balloon cells"). Os neurônios displásicos têm volume significativamente aumentado (Figuras 3 e 4) e distribuem-se de forma desordenada entre todas as camadas corticais, com exceção da primeira¹⁸⁹. As células em balão são elementos celulares bizarros, com grande volume. Os núcleos são geralmente grandes e podem ser múltiplos. O citoplasma é intensamente eosinofílico e pode-se observar inclusões intranucleares de porções do citoplasma, provavelmente indicando intensa atividade metabólica^{35,36,189,195} (Figura 4). Estas células em balão frequentemente apresentam perfil imunohistoquímico compatível tanto com uma linhagem glial (expressam a proteína ácida fibrilar glial - GFAP) quanto com uma linhagem neuronal (expressam sinaptofisina), e provavelmente representam células indiferenciadas entre estas duas linhagens^{127,176}.

O processamento e a análise do tecido cortical excisado foi realizado como se segue. Especimens foram fixados em formalina 10% e embebidos em parafina. Secções histológicas foram coradas com hematoxilina-eosina, Klüver-Barrera, Luxol fast blue, Cajal gold sublimate. Estudos imunohistoquímicos foram realizados com GFAP ("glial fibrillary acidic protein"), enolase neurônio-específica e vimentina. Especificamente, foram definidas a presença ou não de alterações da laminação cortical, de neurônios displásicos, de células em balão, bem como a presença de alterações histológicas associadas, como gliose ou isquemia.

Quarenta dos 54 pacientes do grupo DCFTT/HMG foram submetidos à RM, aí incluídos todos os 8 nos quais o tecido displásico não foi analisado histologicamente. Vinte e

sete tinham DCFTT, 7 tinham HMG e nos 6 restantes a RM foi normal. Nos 27 pacientes com DCFTT a RM mostrou áreas localizadas de macrogíria, em que um ou mais giros estavam alargados na superfície cortical e acompanhados por diminuição do número e da profundidade dos sulcos adjacentes. Além disto, estas lesões caracterizavam-se por aumento focal da espessura do manto cortical, o qual penetrava a níveis variados de profundidade na substância branca (Figuras 5 e 6), desorganizando a transição geralmente nítida entre o córtex e a substância branca subcortical. Visualizadas como um todo, estas lesões poderiam ser sumariamente descritas como áreas focais em que a relação entre o volume da substância cinzenta cortical e aquele da substância branca subcortical está aumentada. Em alguns pacientes, estas alterações acompanhavam-se de um aumento de sinal imediatamente subjacente à lesão, nas imagens obtidas em T2 e em densidade de prótons (Figura 7).

Os 7 pacientes com HMG submetidos à RM apresentavam nítida assimetria do volume hemisférico. O hemisfério displásico ocupava maior volume e nele associavam-se áreas grosseiramente macrogíricas, regiões com aumento de sinal subcortical, além de heterotopias nodulares (Figura 8).

Analisando-se o grupo de 54 pacientes com DCFTT/HMG como um todo, em 20 o diagnóstico baseou-se apenas nos aspectos histológicos, em 8 apenas na imagem por RM, e em 26 o diagnóstico estava claro tanto à análise histopatológica quanto à RM.

Além dos 54 pacientes com DCFTT/HMG, os 24 pacientes restantes, com outras formas localizadas de displasia cortical, apresentavam evidências à RM (n=23) ou à tomografia computadorizada de crânio (n=1) de lesões com características atróficas, em que o padrão giral predominante era, de certa forma, oposto àquele descrito acima. Em 19 pacientes, observava-se acúmulo de giros muito pequenos, separados por mínimos sulcos, no contexto de uma lesão atrófica focal, constituindo uma ou mais áreas de polimicrogíria (PMG) (Figura 1). Nos outros 5, a área atrófica assumia a forma de uma fenda, a qual ligava a superfície pial ao epêndima ventricular, constituindo esquizecefalia (SCH) (Figura 2). Quinze destes 24 pacientes apresentavam lesão polimicrogírica bilateral e relativamente simétrica, envolvendo as regiões perisilvianas de ambos os hemisférios. Os demais apresentavam seja uma lesão polimicrogírica ou esquizecefálica unilateral, focal.

O diagnóstico em 16 pacientes com PMG e em um com SCH foi obtido apenas pelos estudos de imagem por RM, os quais permitiram claramente diferenciá-los daqueles pacientes com DCFTT/HMG. Doze destes 17 pacientes (11 com PMG e um com SCH) não foram submetidos à cirurgia, seja por estarem com suas crises controladas pela medicação antiepiléptica (n=10), seja por não ter sido possível uma definição clara da área epileptogênica a ser removida (n=2). Os 5 pacientes restantes, todos com PMG peri-silviana bilateral, foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, mas a estratégia cirúrgica empregada não permitiu que o córtex polimicrogírico fosse examinado. Três destes foram submetidos à calosotomia e 2 à lobectomia temporal unilateral.

Sete pacientes, 3 com PMG e 4 com SCH, foram submetidos a procedimentos cirúrgicos por crises epiléticas refratárias em que a estratégia cirúrgica utilizada permitiu que porções do tecido displásico estivesse disponível para análise. Em 5 destes 7 pacientes (2 com PMG e 3 com SCH), a análise histopatológica mostrou desorganização da arquitetura cortical associada à gliose, porém *sem* neurônios displásicos ou células em balão. Nos 2 pacientes restantes, entretanto, neurônios displásicos e células em balão estavam presentes.

Como existem evidências relevantes sugerindo que PMG e SCH são partes de um continuum^{13,15}, este grupo de pacientes será doravante denominado grupo PMG/SCH. Histopatologicamente, tanto PMG quanto SCH caracterizam-se por desorganização da arquitetura cortical, porém com neurônios morfológicamente normais, embora imaturos, associados à gliose. Este é também o quadro histológico das polimicrogrias induzidas experimentalmente^{50,51,88,173}. Não está descrita a associação de neurônios displásicos ou células em balão com PMG ou SCH^{63,66,84,170}.

Um terceiro grupo consistiu de 39 pacientes com epilepsia parcial refratária aos fármacos antiepiléticos, avaliados consecutivamente no PCE-PUCRS, os quais foram submetidos a ressecção de tecido cerebral após extensa investigação pré-operatória. Em todos estes pacientes, a região de origem das crises foi localizada em áreas extra-hipocampais, e a análise histopatológica do tecido excisado, disponível em todos eles, mostrava *alteração não-displásica*. Doze tinham áreas de gliose localizada, com ou sem evidências de traumatismo ou meningo-encefalites prévias, 8 tinham astrocitomas de graus histológicos variados, 5 apresentavam malformações vasculares (um angioma críptico, 2 cavernomas, 2 malformações artério-venosas), 2 tinham hamartomas hipotalâmicos com extensas áreas de epileptogenicidade cortical, 2 tinham encefalite crônica de Rasmussen, e um paciente cada apresentava, respectivamente, um cisto inflamatório crônico, um cisto epidermóide, uma calcificação inespecífica, e uma área de hemorragia antiga. Por fim, em 6 pacientes a análise do tecido cortical excisado mostrou apenas alterações inespecíficas. Os pacientes deste grupo serão doravante denominados como pertencentes ao grupo 'controle não-displásico' (grupo CONT). Doze tinham crises parciais simples de tipo motor, 33 tinham crises parciais complexas, e 3 tinham crises de queda súbita ao solo ('drop attacks'). Vinte e um pacientes tinham generalização secundária de suas crises parciais.

Em resumo, neste subprojeto comparam-se 3 grupos: a) grupo DCFTT/HMG, cujos pacientes, pelas análises de RM, histopatológicas e pela literatura, têm neurônios displásicos, acompanhados ou não por células em balão, traduzindo alteração do desenvolvimento do córtex cerebral e das células corticais; b) grupo PMG/SCH cujos pacientes apresentam alterações do desenvolvimento cortical, provavelmente decorrentes de lesões destrutivas, sem alteração das células corticais, especificamente sem a presença de neurônios displásicos ou de células em balão. Este quadro histológico é amplamente referendado pela literatura, embora 2 pacientes neste grupo apresentassem formas intermediárias. Eles estão, propositalmente, incluídos neste segundo grupo; e c) grupo CONT, constituído por pacientes com epilepsias

parciais refratárias de origem extratemporal e diagnóstico histopatológico de lesão não-displásica.

I.2) Aspectos demográficos

Os 78 pacientes dos grupos DCFTT/HMG e PMG/SCH foram consecutivamente avaliados no período de 1975 a 1995, divididos da seguinte forma: 45 no MNI, 17 no PCE - PUCRS, e 16 no CNUH. Trinta e um dos 45 pacientes do MNI, e todos os 33 pacientes do PCE-PUCRS e do CNUH foram avaliados de forma prospectiva. Quatorze pacientes do MNI foram incluídos a partir de uma revisão de todos os estudos anátomo-patológicos dos pacientes operados para epilepsia refratária naquela instituição, entre 1975 e 1990. Uma vez identificados os achados sugestivos de displasia cortical, os prontuários foram revisados, bem como todos os exames complementares disponíveis.

No momento da avaliação, os 54 pacientes do grupo DCFTT/HMG variavam em idade entre 6 meses e 38 anos (média 16,9; desvio padrão [DP] 9,4). Vinte e nove eram do sexo masculino. A idade quando do início das crises epiléticas estava entre 1 mês e 18 anos (média 5,7; DP 4,9), enquanto a duração da epilepsia era de 5 meses a 36 anos (média 11,1; DP 7,9). Os 24 pacientes do grupo PMG/SCH, ao serem avaliados, tinham entre 7 e 38 anos de idade (média 21,0; DP 9,0). O início das crises ocorreu entre 1 mês e 29 anos de idade (média 9,1; DP 7,6), e a duração da epilepsia, neste grupo, variou entre 1 e 29 anos (média 11,5; DP 7,7). Doze eram do sexo masculino.

Os 39 pacientes do grupo CONT foram avaliados consecutivamente no PCE - PUCRS, no período de Abril de 1992 a Julho de 1996, e a idade no momento da avaliação inicial variava entre 4 e 50 anos (média 26,0; DP 10,0). Dezoito eram do sexo feminino. Neste grupo, a idade de início das crises variou entre 1 e 32 anos (média 8,3; DP 7,5), e a duração da epilepsia quando da avaliação inicial estava entre 2 e 33 anos (média 17,7; DP 7,8).

I.3) Descrição dos métodos de análise

De todos os pacientes dos 3 grupos foram coletadas informações quanto ao tipo de crises, história de ocorrência prévia e tipo de status epilepticus, alterações ao exame neurológico, frequência de crises e resposta ao tratamento com fármacos antiepiléticos.

Quarenta dos 54 pacientes (74%) do grupo DCFTT/HMG foram submetidos a RM. Três foram avaliados por um aparelho Philips Gyroscan 0.5 T, 19 por um Philips Gyroscan 1.5T, 12 por um Siemens Magnetom 0.5T, e 6 por um Siemens Magnetom 1.0T. Exames de imagem por RM foram obtidos em 23 dos 24 pacientes (96%) do grupo PMG/SC: 6 foram avaliados por um aparelho Philips Gyroscan 0.5Tesla (T), 6 por um Philips Gyroscan 1.5T, 2 por um Siemens Magnetom 0.5T, e 9 por um Siemens Magnetom 1.0T. Todos os 39 pacientes

do grupo CONT foram submetidos a RM, em um aparelho Siemens Magnetom 0.5T. Imagens ponderadas em T1 foram rotineiramente obtidas com espessura dos cortes variando de 2 a 5 mm, nos planos coronal, axial, e sagital, utilizando-se um TR de 450 a 550 ms, e um TE de 25 a 40 ms. Imagens ponderadas em T2 e em densidade de prótons foram obtidas nos planos axial e coronal, com TR de 1500 a 2100 ms e TE de 30 e 60 ms, respectivamente.

Um mínimo de 2 registros vídeo-eletrencefalográficos (vídeo-EEG) prolongados foram obtidos em todos os pacientes dos 3 grupos, em sono e vigília. Os eletrodos de escalpo foram colocados de acordo com o sistema internacional 10-20, complementados, quando assim era indicado, por eletrodos esfenoidais, zigomáticos ou supra-orbitários. Montagens utilizadas incluíram aquelas recomendadas pela Associação Americana de Eletrencefalografia¹, e algumas montagens especiais, utilizando eletrodos esfenoidais, zigomáticos ou supra-orbitários, quando pertinentes. Os registros foram obtidos em aparelhos com 16 canais, de marcas Berger® (54 pacientes) e Nihon-Koden® (66 pacientes). Cinquenta pacientes foram estudados, adicionalmente, através de sistemas de telemetria por cabo, por períodos que variaram de 1 a 7 dias. Quinze pacientes foram avaliados através de um aparelho Telefactor® de 32 canais, enquanto os restantes 38 foram avaliados através de um sistema desenvolvido especialmente no MNI, com software Stellate Systems®. Foram observadas a presença, distribuição, e o padrão das descargas epileptogênicas interictais, com ênfase na presença ou não de trens de descargas contínuas ou semi-contínuas, rítmicas ou semi-rítmicas, repetitivas, durando no mínimo 10 segundos, com frequências variáveis. Este padrão, ilustrado na figura 11, será a partir daqui denominado, em função da presença de *descargas epileptogênicas contínuas ao EEG*, como DEC-EEG^{71,72}. Todos os traçados eletrencefalográficos disponíveis para cada paciente foram revisados, englobando períodos com variados níveis séricos de medicação antiepiléptica. Quando apenas os laudos estavam disponíveis para revisão, sem que fosse possível uma avaliação direta de ao menos 2 registros eletrencefalográficos, o paciente era excluído da análise a respeito da presença ou não de DEC - EEG.

Vinte e seis pacientes foram também avaliados através de registros com eletrodos intracranianos. Em 20 os registros foram obtidos através de placas ou tiras de eletrodos ('strips') subdurais, enquanto nos 6 restantes através de eletrodos de profundidade, implantados por técnica estereotáxica.

Noventa e quatro pacientes foram submetidos a registros eletrocorticográficos agudos, 49 do grupo DCFTT/HMG, 7 do grupo PMG/SCH e 37 do grupo CONT. Um aparelho para registro do eletrocorticograma (ECoG) consistindo de 16 eletrodos com pontas esféricas, revestidas por carbono, do mesmo fabricante (Neuroelectronics Laboratory, Montreal, Canada), foi usado nos 3 Centros. A distância entre os eletrodos variou entre 1.5 e 2.5 cm, em uma matriz 4 x 4. Excetuando-se 4 pacientes do grupo DCFTT/HMG, todos também foram submetidos a ECoGs pós-excisionais. Ao menos 10 minutos de registro foram revisados em cada exame. Os ECoGs pré-excisionais foram avaliados levando-se em conta a presença e

distribuição das descargas interictais intermitentes, e também a presença ou ausência de trens de atividade epileptogênica, rítmicos ou semi-rítmicos, contínuos ou recorrentes, com frequência e configuração variáveis. Estes trens de atividade altamente epileptogênica foram por nós previamente descritos no tecido displásico humano e denominados *descargas epileptogênicas contínuas ou ictais (DEC - ECoG)*^{148,149}. A extensão da ressecção do tecido cortical epileptogênico foi analisada de acordo com o ECoG, levando-se em conta tanto as descargas interictais intermitentes quanto as DEC - ECoG. Comparando-se os registros eletrocorticográficos pré- e pós-excisionais, as ressecções foram consideradas parciais ou completas.

A interpretação das RMs e dos registros vídeo-eletrencefalográficos e das eletrocorticografias foi sempre realizada de forma independente pelo autor e por ao menos um neuro-radiologista ou eletrencefalografista dos Centros onde os pacientes foram avaliados. Diferenças foram sempre definidas de forma consensual. Os poucos pacientes nos quais somente os laudos destas investigações estavam disponíveis seguiram o diagnóstico do neuro-radiologista ou do neurofisiologista que os interpretou originalmente. Para algumas análises nos quais maior detalhamento neurofisiológico ou de neuroimagem era necessário, foram excluídos pacientes cujos exames originais não estavam disponíveis para revisão no momento da coleta dos dados para este estudo. Tais situações serão explicitadas quando da descrição destas análises. As alterações histopatológicas foram identificadas, descritas e classificadas pelo neuropatologista principal de cada um dos 3 Centros, sem o conhecimento prévio das variáveis clínicas e de neuroimagem dos pacientes.

Cinquenta e um pacientes do grupo DCFTT/HMG foram operados, 37 (72%) sob anestesia geral. A cirurgia foi sempre ressectiva focal, tendo sido excisadas extensões variáveis das lesões displásicas localizadas. Doze pacientes do grupo PMG/SCH foram operados, 9 (75%) sob anestesia geral. Dos 12 pacientes deste grupo PMG/SCH submetidos à cirurgia, somente em 7 o tecido displásico foi o alvo da ressecção. Quando as ressecções focais (ou calosotomias) foram direcionadas ao tecido não displásico nos 5 pacientes restantes do grupo PMG/SCH, o delineamento da estratégia cirúrgica foi determinado pela localização da área de origem das crises, identificada através de múltiplos registros vídeo-eletrencefalográficos. Todos os 39 pacientes do grupo CONT foram operados, 37 (94%) sob anestesia geral. Nos pacientes dos 3 grupos em que a cirurgia não foi realizada sob anestesia geral, foi utilizado um regime de neuroleptoanalgesia. A extensão da ressecção em relação à lesão visível aos exames de imagem foi classificada em completa, superior a 80%, ou inferior a 50%. O resultado do tratamento cirúrgico foi classificado conforme se segue^{138,151}: *classe A* - livre de crises; apenas auras; ou recorrência de crises apenas com cessação da ingesta de medicação antiepiléptica; *classe B* - redução das crises secundariamente generalizadas em mais de 90% e das crises parciais sem generalização em ao menos 75%, com clara melhora no funcionamento social; *classe C* - redução em mais de 50% das crises secundariamente generalizadas e parciais sem generalização; *classe D* - redução em menos de 50% da

frequência das crises secundariamente generalizadas, independentemente do efeito sobre as crises parciais sem generalização; *classe E* - sem modificação na frequência de crises ou piora.

O tempo de seguimento pós-operatório dos pacientes com DCFTT/HMG variou entre um e 15 anos, com média de 4,2 anos (DP 3,15). Nos pacientes com PMG/SCH o seguimento variou entre um e 7 anos, (média 2,91; DP 2,1), enquanto os pacientes com lesões não displásicas foram seguidos entre 6 meses e 4 anos após a cirurgia (média 2,3; DP 1,0).

Para comparações das médias dos dados demográficos entre os grupos foram utilizados testes não paramétricos, uma vez que (i) idade de início das crises, idade da avaliação inicial e duração da epilepsia são variáveis que não seguem necessariamente uma distribuição normal na população estudada; (ii) as variâncias ou desvios padrão diferiam entre os grupos; e (iii) o número de pacientes em cada grupo era diferente³². Assim, para comparações entre as médias das variáveis demográficas dos pacientes dos grupos DCFTT/HMG e PMG/SCH foi utilizado o Wilcoxon Rank-Sum Test (Mann-Whitney U), enquanto que para comparações entre os 3 grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Associações entre os grupos no que tange às diferentes variáveis clínicas, eletrográficas e cirúrgicas foram realizadas através de tabelas de contingência 2x2, com o cálculo de chi-quadrado corrigido pelo método de Yates. O teste exato de Fisher foi utilizado sempre que o valor esperado em uma das caselas da tabela de contingência era menor do que 5³². Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações que produziram um $p < 0.05$.

SUBPROJETO II

EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA (EPC) ASSOCIADA A DISPLASIAS CORTICAIS: DELINEAMENTO DA SÍNDROME.

Um total de 117 pacientes divididos em 3 grupos constituem a casuística deste subprojeto. Grupos I e II consistem, conjuntamente, de 78 pacientes avaliados consecutivamente, com displasia cortical localizada, em uma de suas diversas formas: 47 com DCFTT, 19 com PMG, 7 com HMG, e 5 com SCH. O grupo III inclui 39 pacientes com epilepsia parcial refratária, com patologia extra-hipocampal *não displásica*. Estes 117 pacientes constituem toda a casuística do subprojeto I, apenas que subdivididos de forma diferente. A metodologia para aquisição das imagens por RM, para as investigações vídeo-eletrencefalográficas e para o diagnóstico histopatológico, bem como os critérios de inclusão e locais de origem foram descritos anteriormente. O detalhamento dos achados histopatológicos em todos os pacientes dos 3 grupos também está descrito acima, no subprojeto I, e consta das Tabelas 1, 2, e 3, do *Apêndice II*. Dezesesseis dos 78 pacientes com algum tipo de lesão displásica (DCFTT/HMG ou PMG/SCH) constituíam o *grupo I*, e caracterizavam-se por terem apresentado episódios bem definidos de EPC. A idade em que os pacientes foram avaliados variou entre 1 e 30 anos, (média 14,5; DP 11,1). Oito eram do sexo feminino. A idade dos 16 pacientes quando do início de suas crises variava entre 1 e 18 anos de idade (média 5,9; DP 5,8), enquanto que a duração da epilepsia estava entre 1 e 24 anos (média 9,0; DP 8,3). Episódios de EPC foram definidos como contrações musculares clônicas, regulares ou irregulares, envolvendo uma região limitada do corpo ou em todo um hemisfério, persistindo por no mínimo uma hora, e recorrendo a intervalos menores de 10 segundos⁹⁵. Os 62 pacientes restantes, com alguma forma de displasia cortical mas *sem história de EPC*, constituíam o *grupo II*, com idades no momento da avaliação inicial variando entre 2 e 38 anos (média 19,0; DP 9,0). Trinta eram do sexo feminino. Nos pacientes deste segundo grupo, a idade quando do início das crises variou entre 1 e 29 anos (média 6,8; DP 6,1), enquanto a duração da epilepsia quando do momento da avaliação inicial em um dos 3 Centros estava entre 1 e 36 anos (média 11,6; DP 8,3).

Para melhor definir e detalhar a ocorrência de EPC em pacientes com displasias corticais, foram realizados 2 tipos de análise: (i) comparação de todos os pacientes com lesões displásicas (grupos I + II) *versus* aqueles portadores de lesões não displásicas (grupo III); e (ii) comparação de pacientes com tipos específicos de lesões displásicas (DCFTT/HMG *versus* PMG/SCH, definidos conforme metodologia do subprojeto I) entre si, e entre cada tipo separadamente *versus* o grupo de pacientes com lesões não displásicas. Estas últimas comparações almejavam identificar um subgrupo específico de pacientes com lesões displásicas com ocorrência significativamente maior de EPC.

Conforme mencionado no subprojeto I, o grupo III consistiu de 39 pacientes com epilepsia parcial refratária, os quais foram submetidos a uma ressecção cortical após intensa investigação pré-operatória para localizar a região de origem das crises. Em todos estes pacientes, a região de origem das crises e as lesões estruturais estavam localizadas em áreas neocorticais extra-temporais, e a análise histopatológica do tecido excisado, disponível em todos eles, mostrava uma *alteração não displásica*. Todos os pacientes deste grupo III foram avaliados consecutivamente no PCE -PUCRS, no período de Abril de 1992 a Abril de 1996, e a idade no momento da avaliação inicial variava entre 4 e 41 anos (média 24,3; DP 8,7). Dezoito eram do sexo feminino. Neste grupo, a idade de início das crises variou entre 1 e 32 anos (média 7,9; DP 7,8), e a duração da epilepsia quando da avaliação inicial estava entre 2 e 29 anos (média 16,4; DP 7,6).

De todos os pacientes dos 3 grupos foram coletadas informações quanto ao tipo de crises, história de ocorrência prévia e tipo de status epilepticus (incluindo EPC), alterações ao exame neurológico, frequência de crises e resposta ao tratamento com fármacos antiepilépticos. Nos EEGs de escalpo de todos os pacientes foram observadas a presença, distribuição, e o padrão das descargas epileptogênicas interictais, com ênfase específica na presença ou não de DEC-EEG. Todos os traçados eletrencefalográficos disponíveis para cada paciente foram revisados, englobando períodos com variados níveis séricos de medicação antiepiléptica. Quando apenas os laudos estavam disponíveis para revisão, sem que fosse possível avaliação direta dos registros, o paciente era excluído da análise a respeito da presença ou não de DEC-EEG.

Treze dos 16 pacientes do grupo I, 48 dos 62 pacientes do grupo II e 37 dos 39 do grupo III foram submetidos a registros eletrocorticográficos agudos. A metodologia dos registros eletrocorticográficos foi detalhada no subprojeto I. Os ECoGs pré-excisionais foram avaliados levando-se em conta a presença e distribuição das descargas interictais intermitentes, e também a presença ou ausência de DEC-ECoG. A extensão da ressecção do tecido cortical epileptogênico foi analisado de acordo com o ECoG, levando-se em conta tanto as descargas interictais intermitentes quanto as DEC-ECoG. Comparando-se os registros eletrocorticográficos pré- e pós-excisionais, as ressecções foram consideradas parciais ou completas.

Treze dos 16 pacientes do grupo I, 48 dos 62 do grupo II e todos os 39 do grupo III foram operados. Quarenta e cinco dos 61 pacientes dos grupos I e II foram operados sob anestesia geral, o mesmo ocorrendo com 37 dos 39 do grupo III. As ressecções dos pacientes dos 3 grupos foram direcionadas à excisão das lesões localizadas, excetuando-se 5 pacientes do grupo II, todos do subgrupo com PMG/SCH, nos quais outras estratégias cirúrgicas foram utilizadas e detalhadas na metodologia do subprojeto I. Nos pacientes em que a cirurgia não foi realizada sob anestesia geral, foi utilizado um regime de neuroleptoanalgesia. O resultado do tratamento cirúrgico foi classificado conforme detalhado na metodologia do subprojeto I. Foram também observadas as complicações cirúrgicas pós-operatórias,

particularmente déficits motores. Seguimento pós-operatório variou entre 1 e 10 anos no grupo I (média 2,9; DP 2,4), entre 1 e 15 anos no grupo II (média 4,2; DP 3,0), e entre 6 meses e 4 anos nos pacientes do grupo III (média 2,3; DP 1,0). Todos os dados constam das Tabelas 1, 2, e 3 do *Apêndice II*.

Para comparações das médias dos dados demográficos entre os grupos foram utilizados testes não paramétricos, uma vez que (i) idade de início das crises, idade da avaliação inicial e duração da epilepsia são variáveis que não seguem necessariamente uma distribuição normal na população estudada; (ii) as variâncias ou desvios padrão diferiam entre os grupos; e (iii) o número de pacientes em cada grupo era diferente³². Assim, para comparações entre as médias das variáveis demográficas dos pacientes dos grupos I e II tomados em conjunto (pacientes com alguma forma de displasia cortical, com ou sem história de EPC) e aquelas dos pacientes do grupo III (pacientes com patologias não-displásicas) foi utilizado o Wilcoxon Rank-Sum Test (Mann-Whitney U), enquanto que para comparações entre os 3 grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Correlações entre os grupos no que tange às diferentes variáveis clínicas, eletrográficas e cirúrgicas foram realizadas através de tabelas de contingência 2x2, com o cálculo de chi-quadrado corrigido pelo método de Yates. O teste exato de Fisher foi utilizado sempre que o valor esperado em uma das caselas da tabela de contingência era menor do que 5³². Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações que produziram um $p < 0.05$.

SUBPROJETO III

EVIDÊNCIAS DE DISFUNÇÃO CORTICAL LOCALIZADA NAS HETEROTOPIAS LAMINARES SUBCORTICAIS DIFUSAS ("SÍNDROME DO CÓRTEX DUPLO")(SCD)

Vinte e um pacientes avaliados consecutivamente, com heterotopia laminar subcortical difusa (SCD) identificada por RM constituem a casuística deste subprojeto. Onze foram avaliados no MNI, 5 no PCE-PUCRS e 5 no CNUH. Todos tinham epilepsia. Para a presente análise, foram definidos (i) os tipos de crises epiléticas apresentados por estes pacientes e seu grau de controle com fármacos antiepiléticos. Particularmente, foi caracterizada a presença ou não de crises parciais, crises de queda súbita ao solo ('drop attacks') e a existência de história de espasmos infantis no passado; (ii) a presença de retardo mental e outras alterações ao exame neurológico; (iii) o tipo de alterações eletrencefalográficas, especialmente a existência ou não de descargas epileptogênicas focais ou multifocais; (iv) a distribuição e a quantificação das anormalidades estruturais identificadas à RM; e (v) os resultados dos estudos de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) obtidos no período interictal.

III.1) Aspectos demográficos

Dezoito pacientes eram do sexo feminino e três, do masculino. Quando avaliados, a média de idade era de 13,3 anos, variando entre 2 e 20 anos de idade (DP 4,5). O início das crises epiléticas variou entre 1 e 11 anos de idade (média 4,4; DP 3,4), enquanto a duração da epilepsia variou entre 1 e 16 anos (média 8,9; DP 4,2). Para correlações estatísticas relacionadas aos aspectos demográficos, os pacientes foram subdivididos de acordo com a idade de início das crises em antes ou depois dos 5 anos, e de acordo com a duração da epilepsia em maior ou menor de 10 anos.

III.2) Aspectos clínicos, cognitivos e eletrográficos

Os tipos de crises epiléticas apresentadas pelos pacientes foram caracterizadas em detalhe, através de entrevista com os pais ou responsáveis, revisão dos prontuários ou observação de crises registradas por vídeo-EEG. Os diversos tipos de crises foram divididos em 4 grupos: história de espasmos infantis, crises de queda súbita ao solo ('drop attacks'), outros tipos de crises generalizadas, e crises parciais. O grau de controle das crises com fármacos antiepiléticos foi considerado satisfatório quando a frequência não ultrapassava a 12 crises/ano. Crises mais frequentes na vigência de tratamento farmacológico adequado sinalizavam controle insatisfatório.

Dados referentes ao exame físico neurológico e funções cognitivas foram obtidos seja diretamente, seja por revisão dos prontuários. As anormalidades observadas foram subdivididas em presença de distúrbios da fala, outras alterações ao exame neurológico, desenvolvimento psicomotor, e presença de retardo mental. Em 9 pacientes, a presença ou ausência de retardo mental foi decidida com base na testagem objetiva do quociente de inteligência (QI). Foi aplicada a Wechsler Intelligence Scale para crianças ou para adultos, de acordo com a faixa etária, nas versões inglesa, portuguesa ou coreana. Escores de QI entre 70 e 50 foram considerados como indicativos de retardo mental leve, entre 50 e 35 como retardo mental moderado, e abaixo de 35 como grave. Nos demais pacientes, o julgamento a respeito da presença ou não de retardo mental foi subjetivo e levou em conta um conjunto de fatores, incluindo performance escolar, capacidade de interação social e aspectos comportamentais¹⁷. Registros vídeo-EEG, conforme descritos no subprojeto I, foram realizados em todos os pacientes, e foram observadas a presença, tipo e distribuição de anormalidades epileptogênicas, com ênfase na presença de alterações focais.

III.3) Aspectos de neuroimagem

Todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem por RM. Dez foram avaliados por um aparelho Philips Gyroscan 0.5Tesla (T), um por um Philips Gyroscan 1.5T, 5 por um Siemens Magnetom 0.5T, e 5 por um Siemens Magnetom 1.0T. Imagens foram obtidas nos planos axial, coronal e sagital, com espessura dos cortes variando de 1.4 a 5 mm. Imagens ponderadas em T1 foram obtidas utilizando-se um TR de 550 a 650 ms, e um TE de 15 a 30 ms. Imagens ponderadas em T2 e em densidade de prótons foram obtidas com TR de 2100 a 2300 e TE de 50 a 80 e de 20 a 40 ms, respectivamente. Todos os pacientes apresentavam heterotopia laminar subcortical, onde uma faixa de células de extensão variável e com intensidade de sinal idêntica ao córtex cerebral estava presente em situação subcortical. A lâmina de neurônios heterotópicos variava tanto na sua extensão ântero-posterior e rostro-caudal, quanto na sua espessura. Em todos os casos, notava-se nitidamente uma camada de substância branca entre a lâmina heterotópica e o córtex cerebral, representando as fibras em "U". Este arranjo "*córtex - substância branca - heterotopia laminar*" configurava um aspecto de córtex duplo (Figura 15). Nos 15 pacientes em que as RM estavam disponíveis para revisão detalhada, a extensão da heterotopia laminar foi calculada de acordo com um índice definido para o presente estudo. Este *índice de heterotopia* levou em conta a espessura da heterotopia em seu ponto máximo, e o número de quadrantes em que a heterotopia estava presente. Dividiu-se o telencéfalo em 4 quadrantes (anterior direito, anterior esquerdo, posterior direito, posterior esquerdo), e as imagens nos diversos planos foram analisadas para decidir quais quadrantes continham porções da heterotopia. Ao número de quadrantes envolvidos era, então, adicionado o valor em milímetros da espessura da heterotopia, medida em seu ponto máximo e ajustada à escala das imagens fornecida por cada Serviço de Neuroimagem, em cada

um dos Centros. Por exemplo, em um paciente com heterotopia laminar difusa, envolvendo os 4 quadrantes, cuja espessura no seu ponto máximo era de 13 mm, o índice de heterotopia era de 17. Este índice, portanto, refletia tanto a extensão ântero-posterior quanto a espessura da heterotopia.

Estudos de SPECT no período interictal, sob monitorização eletrencefalográfica, foram realizados em 8 pacientes, com injeção endovenosa de Technetium-99m (^{99m}Tc)-Ethyl Cysteinate Dimer (ECD - DuPont Merck Pharmaceutical Co.) na dose de 1110 MBq (30 mCi). Aproximadamente 30 a 120 minutos após a injeção, 5 pacientes foram tomografados em um aparelho Siemens Multi-SPECT II e 3 em um GE Starcam 3200I. Sessenta e quatro imagens planares foram obtidas ao longo de 360 graus, com um tempo de aquisição de 20 a 30 segundos por imagem, com uma média de 50000 a 70000 contagens por imagem. Os dados foram obtidos em uma matriz de 64 x 64, com um pixel de 6 mm. As imagens foram reconstruídas nos planos axial, coronal e sagital em cortes tomográficos com espessura de 5 a 6 mm, e analisadas de forma qualitativa por 2 especialistas em medicina nuclear, em cada Centro. Foi observada a distribuição das anormalidades do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), com ênfase na presença de anormalidades focalizadas.

III.4) Análise estatística

As diferentes variáveis demográficas, clínicas, cognitivas, eletrográficas e de neuroimagem foram correlacionadas entre si através de tabelas de contingência, com o cálculo de chi quadrado, corrigido pelo método de Yates. O teste exato de Fisher foi empregado sempre que o valor esperado em uma das caselas da tabela de contingência era menor do que 5³². Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações que produziram um $p < 0.05$.

IV. Resultados

SUBPROJETO I

RELAÇÃO ENTRE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS, FISIOPATOGÊNICOS E DE NEUROIMAGEM COM INDICADORES CLÍNICOS E ELETROGRÁFICOS DE GRAVIDADE DA EPILEPSIA EM PACIENTES COM DISPLASIA CORTICAL

I. a) Aspectos demográficos

Os dados demográficos dos 54 pacientes com DCFTT/HMG, dos 24 com PMG/SCH e dos 39 com lesões não displásicas (grupo CONT) estão detalhados na seção de metodologia e na tabela 1 do *Apêndice II*. Foram comparadas as médias da idade de início das crises, idade da apresentação dos pacientes para avaliação, e da duração da epilepsia entre pacientes dos grupos DCFTT/HMG e PMG/SCH em particular, e dos 3 grupos entre si. Não houve diferença estatisticamente significativa no tocante à duração da epilepsia e idade da apresentação para avaliação em Centro especializado nos pacientes com DCFTT/HMG e aqueles com PMG/SCH. Por outro lado, pacientes com DCFTT tiveram idade de início das crises significativamente mais precoce do que pacientes com PMG/SCH ($p= 0,026$). A inclusão do grupo CONT na análise mostrou que os pacientes com DCFTT/HMG, *mas não aqueles com PMG/SCH* diferiram significativamente do grupo controle por terem início das crises mais precocemente, menor idade quando da apresentação para avaliação em um dos Centros e maior duração da epilepsia.

I. b) Tipos de crises

I. b. 1 - crises parciais motoras

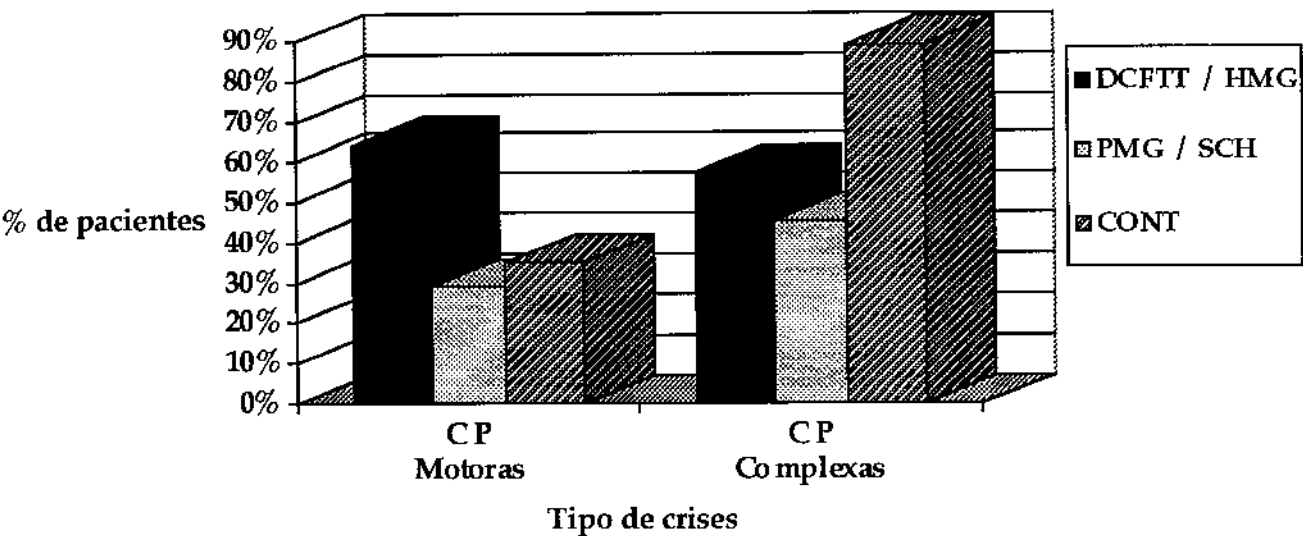
Trinta e cinco dos 54 pacientes (64%) com DCFTT/HMG, 7 dos 24 (29%) com PMG/SCH e 14 dos 39 (35%) do grupo CONT, apresentaram crises parciais motoras não precedidas por alterações da consciência. Estas crises eram clônicas, versivas ou distônicas. A ocorrência de crises parciais motoras associou-se significativamente com a presença de DCFTT/HMG, diferindo estatisticamente da ocorrência de crises similares em pacientes com PMG/SCH e em pacientes com lesões não displásicas ($p= 0,007$, e $p= 0,01$, respectivamente). Estes 2 últimos grupos não diferiram entre si de forma significativa.

I. b. 2 - crises parciais complexas

Crises parciais com alteração da consciência, em geral seguidas por automatismos ou movimentos tônicos ou clônicos de uma ou mais extremidades, ocorreram em 31 dos 54

pacientes (57%) com DCFTT/HMG, em 11 dos 24 (45%) com PMG/SCH, e em 35 dos 39 (89%) com lesões não displásicas extra-hipocampais (grupo CONT). Neste grupo CONT, a ocorrência de crises parciais complexas foi significativamente maior do que em pacientes com DCFTT/HMG ($p= 0,004$) e do que em pacientes com PMG/SCH ($p= 0,0004$). Estes 2 últimos grupos não diferiram de forma significativa.

Gráfico 1: Tipos de crises epiléticas de acordo com o tipo de displasia cortical



Tomados em conjunto com os resultados apresentados acima no tocante a crises parciais motoras, estes dados sugerem que lesões displásicas neocorticais do tipo DCFTT/HMG mais comumente causam crises parciais motoras, enquanto que lesões não-displásicas extra-hipocampais mais comumente levam a crises parciais complexas.

1.b. 3 crises de queda súbita ao solo ('drop attacks') e outras crises generalizadas

Crises de queda súbita ao solo ocorreram em 8 dos 54 (14%) pacientes com DCFTT/HMG, em 5 dos 24 (20%) com PMG/SCH e em 3 dos 39 (7%) com lesões extra-hipocampais não displásicas. Outras crises generalizadas, em geral secundárias, ocorriam em 33 dos 54 pacientes com DCFTT/HMG (61%), em 16 dos 24 (66%) com PMG/SCH, e em 21

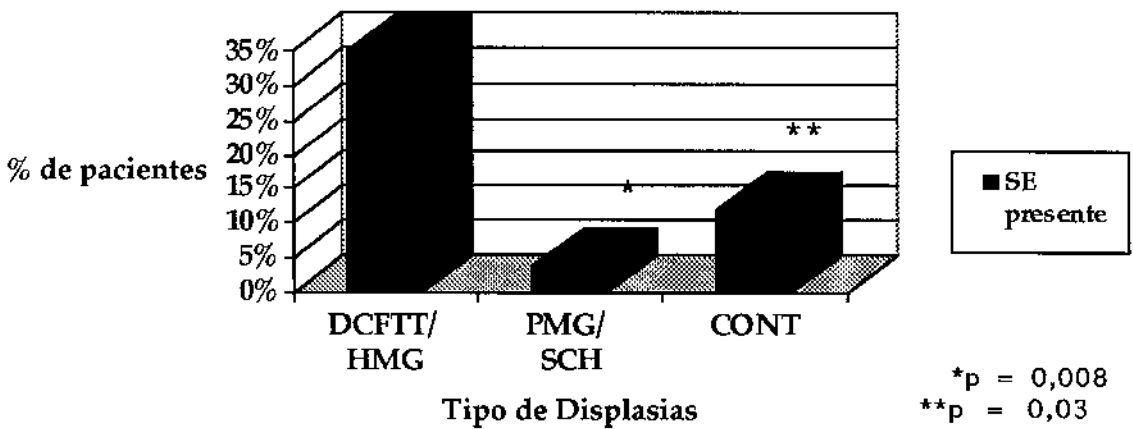
dos 39 (53%) com lesões não-displásicas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a estes tipos de crises.

I. c) Ocorrência de status epilepticus

Um ou mais episódios de status epilepticus ocorreram em 19 dos 54 pacientes (35%) com DCFTT/HMG, em 1 dos 24 (4%) com PMG/SCH, e em 5 dos 39 (12%) com lesões não-displásicas extra-hipocampais. A ocorrência de episódios de status epilepticus em pacientes com DCFTT/HMG foi significativamente maior do que em pacientes com PMG/SCH ($p=0,008$) e também do que em pacientes com lesões não displásicas ($p=0,03$). Estes 2 últimos grupos não diferiram entre si de forma significativa.

Dos 19 pacientes com DCFTT/HMG e episódios de status epilepticus, em 14 o status era parcial motor, caracterizando epilepsia partialis continua (EPC), sendo generalizados nos 5 restantes. O único paciente com PMG/SCH que apresentava episódios de status epilepticus tinha EPC, enquanto que o mesmo ocorreu em 3 dos 5 pacientes sem lesões displásicas. Os 2 restantes deste grupo CONT que apresentaram status epilepticus, este foi parcial complexo.

Gráfico 2: Ocorrência de status epilepticus de acordo com o tipo de displasia cortical



I. d) Localização das lesões em relação ao córtex peri-rolândico

Em 46% (25/54) dos pacientes com DCFTT/HMG, mas em apenas 17% (7/39) daqueles com lesões não-displásicas, a lesão estrutural envolvia o córtex peri-rolândico, de

forma exclusiva ou junto com regiões corticais adjacentes, constituindo-se numa diferença significativa ($p= 0,008$). Em todos estes pacientes, as lesões eram aparentemente unilaterais. No que diz respeito aos pacientes com PMG/SCH, em 20 dos 24 (88%) a lesão envolvia o córtex rolândico, uni ($n= 4$) ou bilateralmente ($n= 16$) . Este percentual correspondeu a uma diferença estatisticamente significativa na comparação tanto com pacientes com DCFTT/HMG ($p= 0,01$) quanto com pacientes com lesões não displásicas ($p= 0,0001$). Deve ser mencionado aqui que a maior parte dos pacientes com PMG/SCH foram encaminhados para avaliação *também* em função da presença de síndrome pseudo-bulbar congênita, característica de PMG peri-silviana bilateral. Este aspecto será discutido posteriormente.

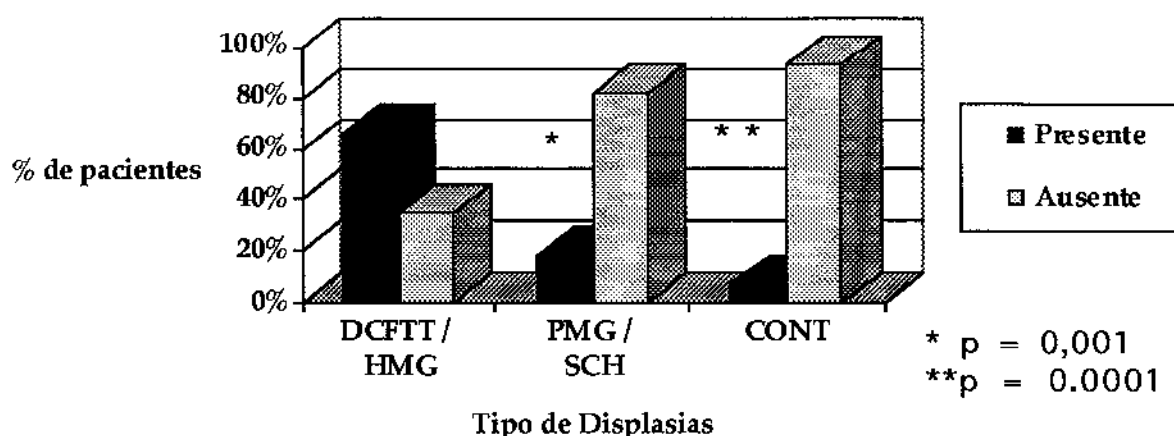
I.e) Descargas contínuas ao EEG (DEC- EEG) e ao ECoG (DEC- ECoG).

I.e.1- DEC- EEG

DEC- EEG (Figura 11) foram ativamente procuradas por revisão direta dos traçados de 33 pacientes com DCFTT/HMG, de 22 pacientes com PMG/SCH, e dos 39 pacientes com lesões não displásicas. Tais anormalidades, consideradas altamente epileptogênicas^{71,72} foram observadas nos traçados de 22 dos 33 pacientes (66%) com DCFTT/HMG, de 4 dos 22 (18%) com PMG/SCH, e de 3 dos 39 (7%) com lesões não displásicas. Dois dos 3 pacientes deste grupo CONT cujos traçados eletrencefalográficos mostravam DEC- EEG tinham encefalite crônica de Rasmussen, enquanto o outro tinha uma lesão gliótica pós-traumática. Três dos 4 pacientes com PMG/SCH que apresentaram DEC- EEG tinham lesões esquizefálicas unilaterais.

A maior ocorrência de DEC- EEG nos pacientes com DCFTT/HMG em relação aos pacientes com PMG/SCH e aos do grupo CONT alcançou significância estatística ($p= 0,001$ e $p= 0,0001$, respectivamente), o que não ocorreu na comparação entre pacientes com PMG/SCH e aqueles do grupo CONT.

Gráfico 3: Presença de DEC-EEG de acordo com o tipo de displasia cortical



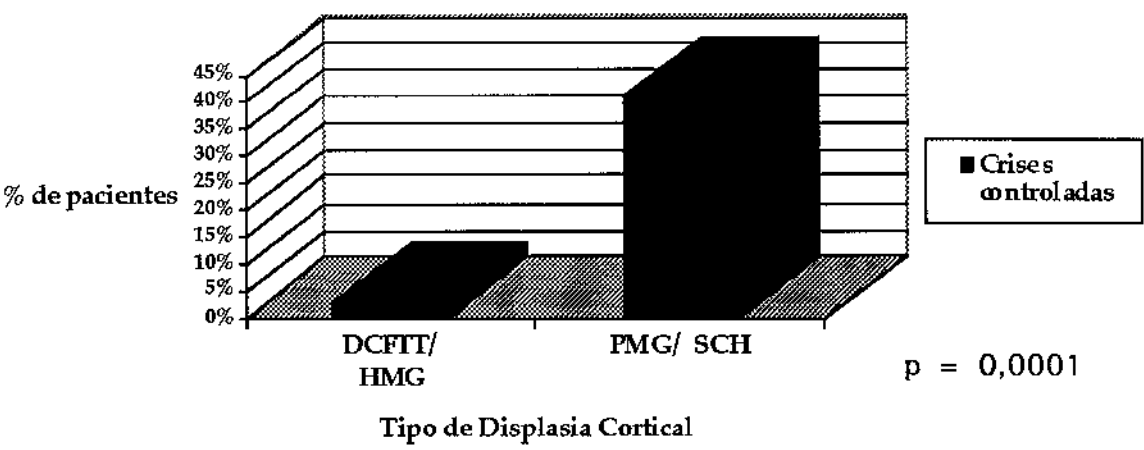
I.e. 2- DEC- ECoG

Em virtude da maior parte dos pacientes com PMG/SCH não terem sido operados, a inclusão deste grupo nas comparações referentes à presença de DEC- ECoG fica prejudicada. Entretanto, é importante mencionar que dos 7 pacientes com PMG/SCH submetidos à cirurgia, e nos quais foi possível um registro direto do córtex displásico, 3 (42%) tinham DEC- ECoG, todos com SCH unilateral. Apesar de algo surpreendente, a ocorrência de DEC- ECoG neste grupo limitado de pacientes foi significativamente menor do que nos 88% dos pacientes do grupo DCFTT/HMG (31 de 35), (Figuras 12, 13, e 14) (nos quais os ECoGs pré-excisionais estavam disponíveis para revisão ($p=0,02$)). A diferença entre este grupo DCFTT/HMG e o grupo de pacientes com lesões não displásicas foi ainda mais significativa, DEC-ECoG ocorrendo no grupo CONT em apenas 2 dos 37 pacientes (5%) ($p=0,0001$).

I.f) Controlabilidade das crises com fármacos antiepilépticos

Nesta análise não foi incluído o grupo CONT, uma vez que todos os pacientes incluídos eram, a priori, considerados refratários ao tratamento medicamentoso. Embora um viés similar também deva ser discutido em relação aos grupos com lesões displásicas, é interessante notar que apenas 2 dos 54 pacientes (3%) com DCFTT/HMG, mas 10 dos 24 (41%) com PMG/SCH tinham suas crises completamente controladas pela medicação ($p = 0.0001$).

Gráfico 4: Grau de controle das crises epilépticas de acordo com o tipo de displasia cortical.



SUBPROJETO II

EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA (EPC) ASSOCIADA A DISPLASIAS CORTICAIS: DELINEAMENTO DA SÍNDROME..

II.a) Aspectos demográficos

Foram comparadas as médias da idade de início das crises, idade da apresentação dos pacientes, e a duração da epilepsia entre (a) pacientes dos grupos I e II tomados em conjunto (lesões displásicas) e aqueles do grupo III (lesões não-displásicas); (b) entre os 3 grupos de forma independente.

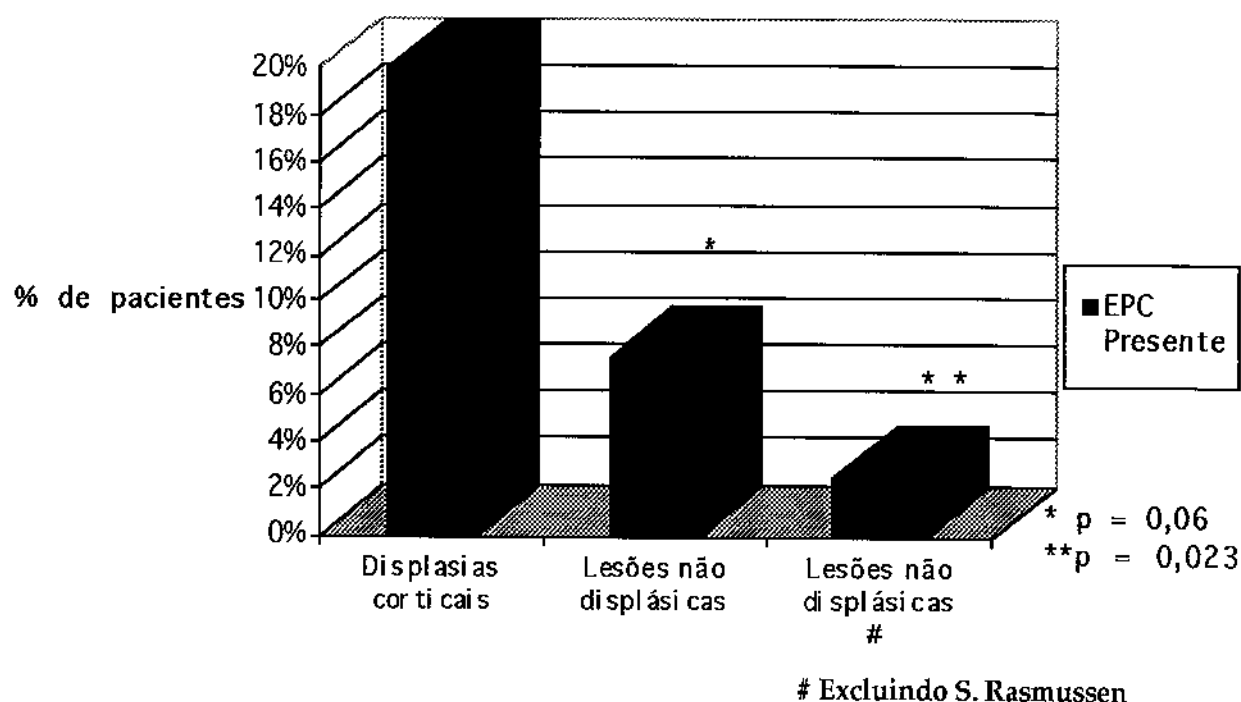
Não houve diferença estatisticamente significativa no tocante à idade de início das crises em pacientes com lesões displásicas versus não displásicas, e nem independentemente entre pacientes com displasia cortical e história de EPC (grupo I), displasia cortical sem EPC (grupo II), e lesões não-displásicas (grupo III). Por outro lado, ambas as formas de comparação mostraram resultados estatisticamente significativos em relação à idade dos pacientes quando da apresentação para avaliação inicial e quanto à duração da epilepsia até aquele momento. A média de idade de apresentação dos pacientes com lesões displásicas (grupos I + II), 18,2 anos, foi significativamente menor do que a média de 24,3 anos com que se apresentaram para avaliação os pacientes com lesões não-displásicas ($p=0,0001$). Além disto, houve diferença entre a média da duração da epilepsia nos pacientes com lesões displásicas (11,1 anos) e aquela dos pacientes com lesões não-displásicas (16,4 anos) ($p= 0,0001$).

A comparação das médias entre os 3 grupos analisados independentemente, mostrou que a média da idade quando da apresentação inicial e a duração da epilepsia até aquele momento diferiam de forma estatisticamente significativa ($p=0,0003$ e $p=0,0002$, respectivamente).

II.b) Ocorrência de epilepsia partialis continua

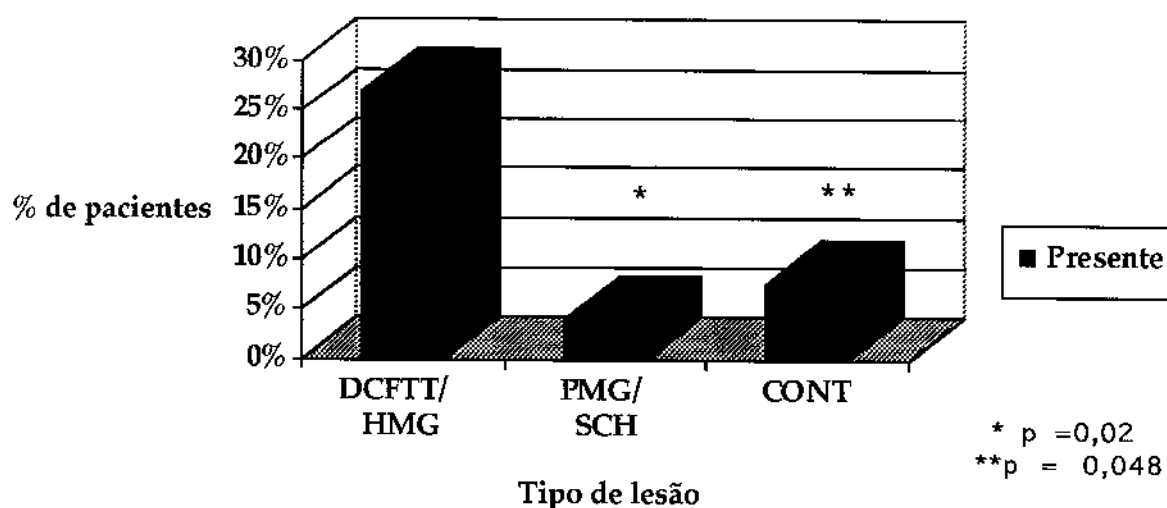
Dezesseis dos 78 pacientes com lesões displásicas em geral (20%) apresentaram episódios de EPC no transcurso de sua epilepsia, enquanto o mesmo foi observado em 3 dos 39 pacientes (7,6%) com lesões não-displásicas. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,06$). Entretanto, excluindo-se do grupo de pacientes com lesões não-displásicas os 2 com diagnóstico clínico-histopatológico de encefalite crônica de Rasmussen, a diferença torna-se estatisticamente significativa ($p= 0,023$). Estes 2 pacientes apresentavam história de EPC, o que ocorre em mais de 55% dos pacientes com esta patologia, introduzindo um potencial viés na comparação¹³².

Gráfico 5: Ocorrência de EPC em pacientes com displasias corticais e com lesões não displásicas.



Uma análise mais detalhada dos pacientes com lesões displásicas (grupos I + II) mostrou que 15 dos 54 (27%) com DCFTT/HMG mas somente 1 dos 24 (4%) com PMG/SCH tinham EPC, uma diferença significativa ($p = 0,02$). Além disto, muito embora a ocorrência de EPC em 27% dos pacientes com DCFTT/HMG tenha sido significativamente maior do que a ocorrência de EPC em 7,6% dos pacientes com lesões não-displásicas (grupo III) ($p = 0,048$), o mesmo não ocorreu ao comparar-se o subgrupo de pacientes com PMG/SCH e o grupo de pacientes com lesões não-displásicas. A ocorrência de EPC em 4% dos pacientes com PMG/SCH não foi significativamente diferente da ocorrência de EPC observada em 7,6% dos pacientes com lesões não-displásicas (grupo III) ($p = 0,71$). Portanto, estes resultados sugerem que a alta ocorrência de EPC em pacientes com lesões displásicas não se aplica a todos os subgrupos de displasias corticais localizadas. Aplica-se, particularmente, àqueles pacientes com DCFTT ou HMG, e não se aplica àqueles com PMG ou SCH. Pacientes com PMG/SCH tiveram uma ocorrência de EPC similar ao grupo de pacientes com lesões não-displásicas - mesmo após a exclusão dos 2 pacientes com EPC e encefalite crônica de Rasmussen (4% PMG/SCH vs. 2.7%; $p = 0,50$).

Gráfico 6: Ocorrência de EPC de acordo com o tipo de displasia cortical.



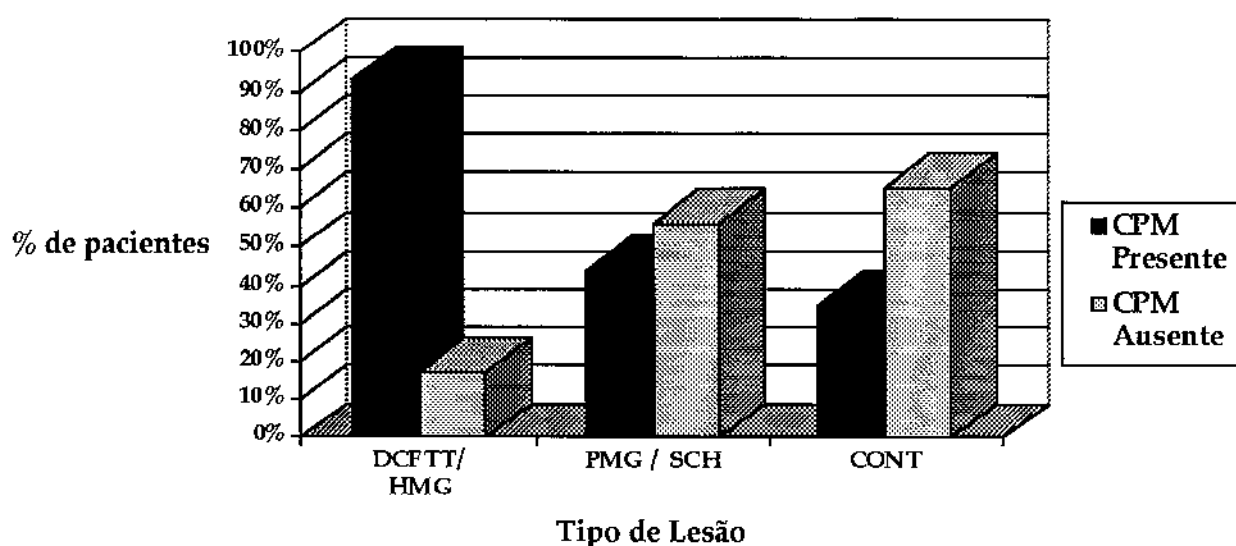
II.c) Variáveis clínicas e de neuroimagem, incluindo deterioração neurológica

II.c.1 - Tipos de crises epiléticas:

Quinze dos 16 pacientes (93%) do grupo I, 28 dos 63 (44%) do grupo II e 14 dos 39 (35%) do grupo III apresentavam história de terem crises epiléticas parciais motoras²⁹ com ou sem generalização secundária, independentemente de terem também episódios de EPC. Tais crises dividiam-se em 3 tipos: crises clônicas apendiculares, crises versivas, e ainda crises tônicas bilaterais assimétricas, de início súbito, conhecidas como crises de tipo 'área motora suplementar'. A ocorrência de crises parciais motoras foi maior nos pacientes com displasia cortical e EPC (grupo I), do que nos pacientes com displasia cortical sem EPC (grupo II) ($p = 0,0021$) e também do que naqueles sem displasia cortical (grupo III) ($p = 0,0009$). Por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa no que tange à presença de crises parciais motoras entre os pacientes dos grupos II e III ($p = 0,58$).

As tabelas 2 e 3 do Apêndice II apresentam os outros tipos de crises apresentados pelos pacientes dos 3 grupos. Crises parciais complexas e crises de queda súbita ao solo ('drop attacks') ocorreram em proporções variáveis nos pacientes dos 3 grupos.

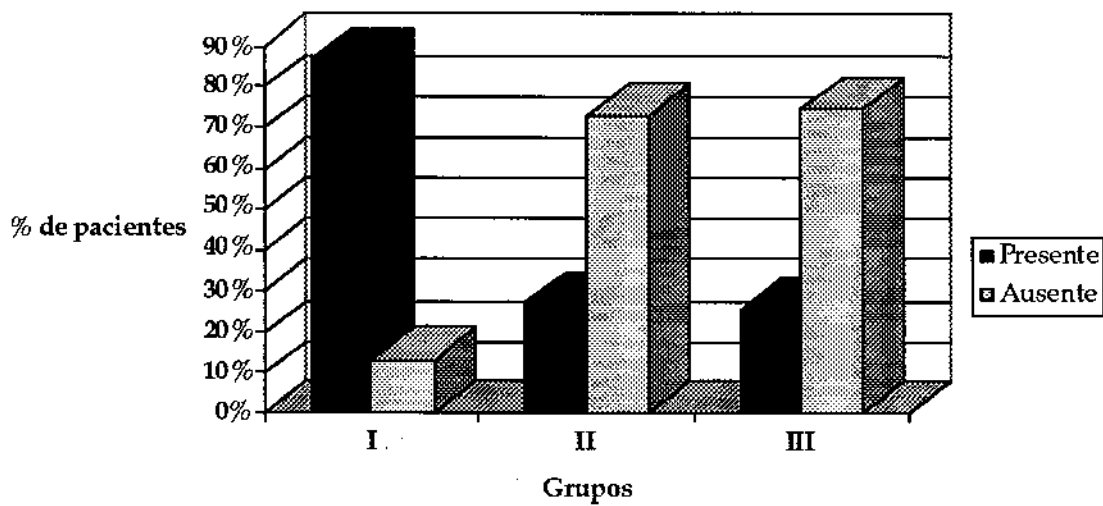
Gráfico 7: Ocorrência de crises parciais motoras (CPM) de acordo com o tipo de lesão



II.c. 2 Alterações motoras ao exame neurológico:

Quatorze dos 16 pacientes (87%) do grupo I, 17 dos 63 (27%) do grupo II e 10 dos 39 (25%) do grupo III apresentavam síndrome piramidal unilateral, caracterizada pela ocorrência de ao menos 2 dos seguintes sinais no hemicorpo contralateral à lesão ou à área epileptogênica: paresias, hiperreflexia miotática, hipertonia espástica, ou reflexo cutâneo plantar em extensão. Comparados aos pacientes com displasia cortical sem EPC (grupo II) e também ao grupo controle sem displasia cortical, os pacientes do grupo I (com displasia cortical e EPC) apresentaram ocorrência significativamente maior de síndrome piramidal unilateral ($p=0,0001$, e $p=0,0003$, respectivamente). Por outro lado, os grupos II e III não diferiram de forma significativa no tocante à ocorrência de síndrome piramidal ($p=0,96$). Estes resultados mostram que a ocorrência de EPC efetivamente associa-se a um grau de acometimento de estruturas do sistema piramidal suficiente para causar disfunções motoras clinicamente identificáveis.

Gráfico 8: Ocorrência de síndrome piramidal.

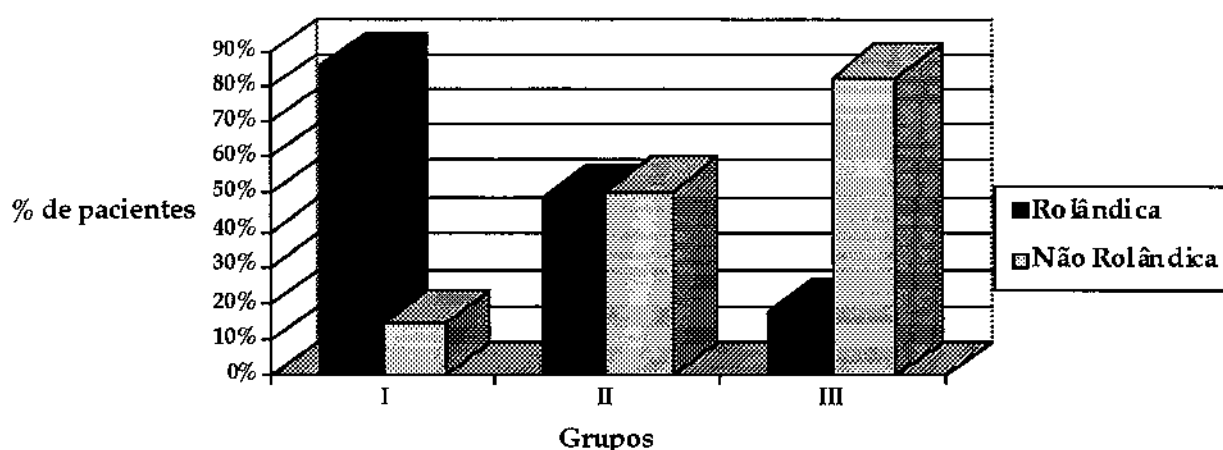


II.c. 3 Localização das lesões estruturais em relação ao córtex rolândico.

Os pacientes com displasia cortical, associados (grupo I) ou não (grupo II) a uma história de EPC apresentavam ocorrência significativamente maior de envolvimento do córtex rolândico pela lesão do que os pacientes sem displasia cortical (grupo III) (respectivamente, $p = 0,0001$ e $p = 0,0005$). Apenas 7 dos 39 pacientes (17%) do grupo III apresentavam lesões envolvendo o córtex rolândico. Além disto, as lesões displásicas dos pacientes com história de EPC (grupo I) envolviam o córtex rolândico numa frequência significativamente maior do que naqueles pacientes sem história de EPC (grupo II) ($p = 0,016$).

Em 14 dos 16 pacientes (87%) do grupo I as lesões envolviam o córtex rolândico, de forma exclusiva ou combinada com o acometimento de regiões corticais adjacentes. Nos 2 pacientes restantes, a lesão envolvia o córtex parietal. Interessantemente, 30 dos 62 (48%) pacientes do grupo II, com displasia cortical *sem história de EPC*, apresentavam lesões que envolviam o córtex rolândico. Muito embora a ocorrência de envolvimento rolândico em 86% dos pacientes do grupo I seja estatisticamente maior do que os 48% com similar localização da lesão no grupo II, ainda assim é intrigante que os 32 pacientes deste grupo II com lesão rolândica não tenham apresentado episódios de EPC (Figura 18).

Gráfico 9: Localização rolândica da lesão.



II.c. 4 Deterioração neurológica e evolução maligna

Sete dos 16 pacientes (43%) com displasia cortical e EPC apresentaram múltiplos episódios de EPC, durando dias, semanas ou meses, seja no período neonatal, ao longo dos primeiros anos de vida, seja como adultos. Os restantes tinham episódios repetidos de EPC, porém de menor duração, raramente ultrapassando algumas horas. Os 7 pacientes com episódios muito prolongados ou "malignos" de EPC apresentaram nítida deterioração neurológica, onde déficits motores e/ou cognitivos foram acentuando-se com o passar dos meses e dos anos, e com a recorrência dos episódios de EPC.

Interessantemente, estes 7 pacientes com "EPC maligna" apresentavam lesões displásicas muito extensas (4 lobos ou hemimegalencefalia) ($n = 5$) ou, por outro lado, RM normal ('displasia oculta'). Histologicamente todos tinham neurônios displásicos ou células em balão (DCFTT/HMG). Os outros 9 pacientes, sem episódios de "EPC maligna", apresentavam uniformemente lesões displásicas mais localizadas, restritas ao córtex rolândico ou peri-rolândico, identificáveis pela RM.

Duas pacientes, ambas com displasias rolândicas comprovadas histologicamente porém ocultas à RM, apresentaram as formas mais malignas de EPC¹⁸³. Ambas tinham episódios muito prolongados, recorrentes, com meses de duração e necessitaram internação em unidade de tratamento intensivo com vistas a indução de coma barbitúrico para evitar esgotamento físico. Ambas desenvolveram quadro deficitário motor contralateral progressivo, muitas vezes confundido com paresia pós-ictal, dada a intensa duração e frequência dos episódios de EPC. Em função da total refratariedade a qualquer esquema farmacológico, e após mais de 60 dias ininterruptos em unidades de tratamento intensivo, foi decidido, com a

anuência dos familiares, levar a cabo uma excisão do córtex rolândico, causador das crises intratáveis, mesmo antecipando-se déficits motores severos no pós-operatório. Surpreendentemente, algumas horas após a cirurgia em uma paciente, e alguns meses após a cirurgia em outra, episódios de EPC ou crises parciais motoras recorreram, agora afetando o hemicorpo oposto, e causadas por atividade epileptogênica muito intensa na região rolândica *contralateral e simétrica* àquela que havia sido excisada. Não havia nenhum indício prévio que permitisse uma antecipação deste cenário. Uma paciente obitou e a outra segue com crises intratáveis.

II.d) Variáveis eletrográficas, incluindo indicativos eletrográficos de epileptogenicidade intrínseca

A localização das descargas epileptogênicas interictais independentes nas diversas regiões corticais dos pacientes dos 3 grupos ao EEG de escalpo estão detalhados nas tabelas 2 e 3 do *Apêndice II*. Descargas interictais independentes envolvendo a região rolândica, isoladamente ou no contexto de descargas multilobares, foram observadas em 13 dos 15 pacientes (86%) do grupo I, 28 dos 63 (44%) do grupo II e em 13 dos 39 do grupo III (33%). Os EEGs dos pacientes com displasia cortical e história de EPC associavam-se de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de descargas independentes no córtex rolândico, quando comparados aos EEGs de pacientes com displasias corticais sem EPC (grupo II) ($p= 0,0069$) e aos EEGs de pacientes com lesões neocorticais não-displásicas (grupo III) ($p= 0,0022$). Por sua vez, não houve diferença significativa entre a ocorrência de descargas epileptógenas rolândicas nos pacientes com displasia cortical sem EPC e naqueles com lesões não-displásicas ($p= 0,50$).

No mínimo 2 traçados eletrencefalográficos de escalpo estavam disponíveis para revisão especificamente voltada à identificação de DEC -EEG em 14 dos 15 pacientes do grupo I, 41 dos 63 do grupo II e em todos os 39 do grupo III. DEC- EEG estavam presentes em 12 dos 14 pacientes (85%) do grupo I, 14 dos 41 (34%) do grupo II e em 3 dos 39 (7%) do grupo III. A identificação de DEC -EEG foi significativamente mais frequente em pacientes com displasia cortical e EPC (grupo I) (Figura 19) do que naqueles com displasia cortical sem EPC (grupo II) ($p= 0,002$) e naqueles com lesões neocorticais não displásicas (grupo III) ($p= 0,0001$). Além disto, DEC- EEG foram mais frequentes em pacientes do grupo II do que em pacientes do grupo III, e tal diferença também alcançou significância estatística ($p= 0,014$).

Treze dos 16 pacientes do grupo I, 46 dos 63 do grupo II e 37 dos 39 do grupo III foram submetidos a ECoGs trans-operatórios, com eletrodos registrando de diversas regiões corticais, incluindo o córtex rolândico. Em 12 dos 13 (92%) do grupo I, 30 dos 46 (65%) do grupo II e em 18 dos 37 (48%) do grupo III, os ECoGs mostraram descargas epileptogênicas independentes localizadas nas regiões rolândicas, de forma exclusiva ou em associação com descargas epileptogênicas multilobares. Tal ocorrência de descargas rolândicas ao ECoG foi

maior no grupo I do que no grupo III ($p= 0,02$) Por outro lado, não houve diferença entre os grupos I e II ($p= 0,08$) e entre os grupos II e III ($p= 0,29$) no tocante à existência de descargas rolândicas ao ECoG.

Traçados eletrocorticográficos pré-excisionais estavam disponíveis para revisão específica, buscando a presença de DEC- ECoG em 12 pacientes do grupo I, 31 pacientes do grupo II e em 38 pacientes do grupo III. DEC- ECoG estavam presentes em 11 dos 12 pacientes (91%) do grupo I, em 23 dos 31 (74%) do grupo II em 2 dos 38 (5%) do grupo III. Análise mostrou que os pacientes com displasias corticais, com (grupo I) ou sem (grupo II) história de EPC apresentavam DEC- ECoG numa frequência significativamente maior do que pacientes com lesões neocorticais não displásicas (grupo III) ($p= 0,0001$, nas 2 comparações). Entretanto, os grupos I e II não diferiram entre si ($p= 0,42$).

Gráfico 10: Frequência de descargas rolândicas ao EEG.

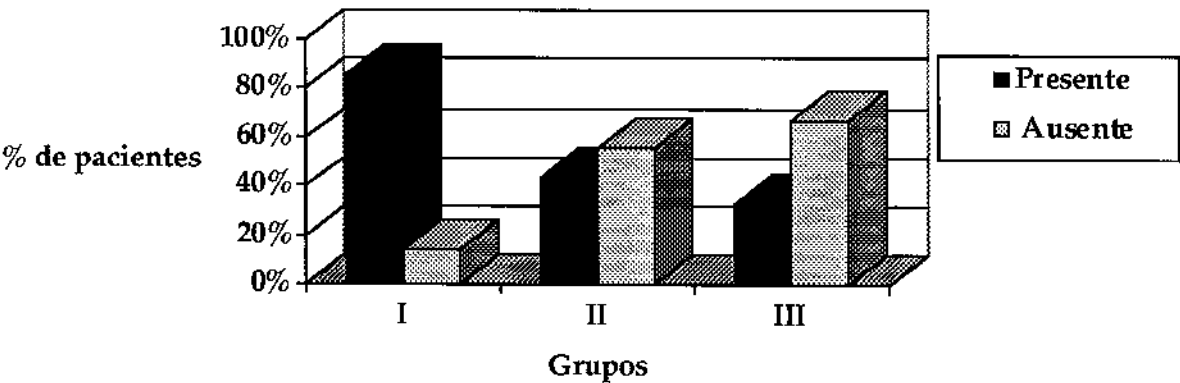


Gráfico 11: Ocorrência de DEC-EEG.

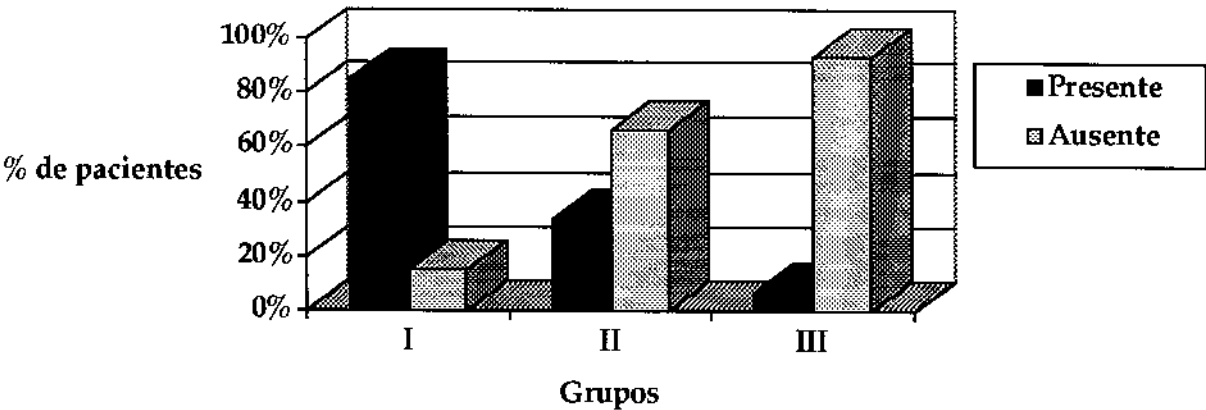


Gráfico 12 Ocorrência de descargas rolândicas ao ECoG.

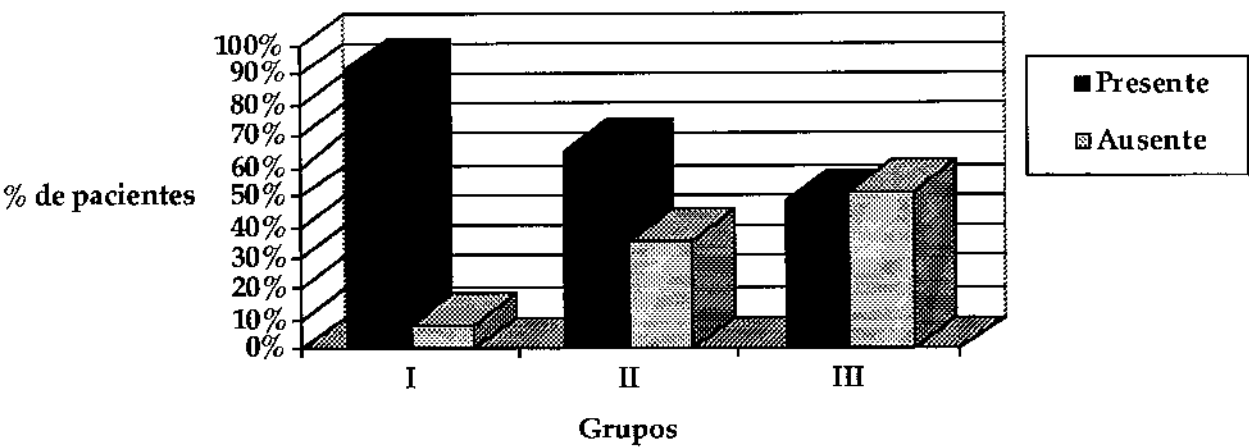
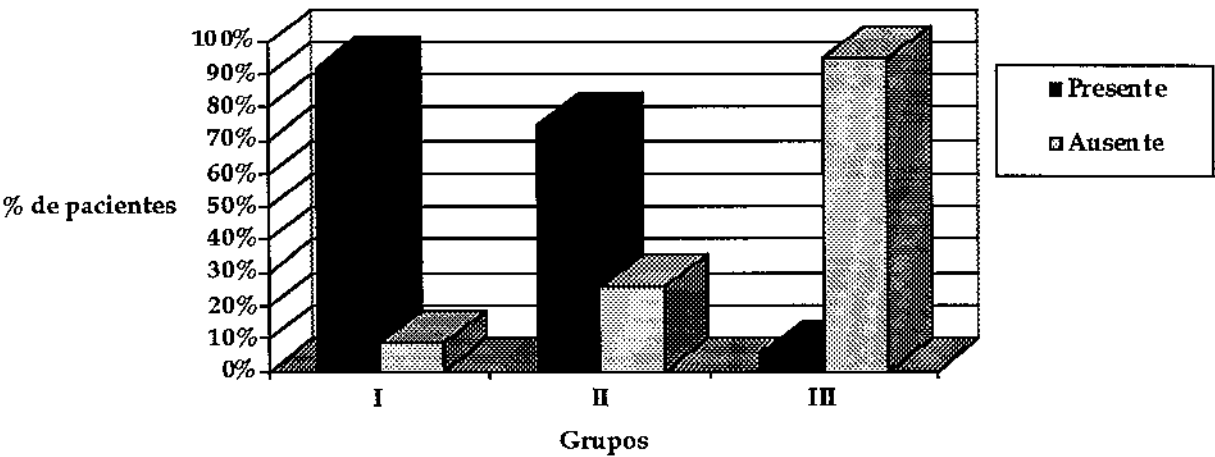


Gráfico 13: Ocorrência de DEC-ECoG.



II.e) Controle das crises e complicações cirúrgicas

Apenas 2 dos 16 pacientes (12%) com displasia cortical e EPC, e 10 dos 62 (16%) com displasia mas sem EPC tinham suas crises completamente controladas com fármacos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,94$).

Onze pacientes do grupo I foram submetidos à cirurgia ressectiva e tinham lesão visível à RM, permitindo que pudesse ser julgada a extensão da ressecção em relação à distribuição anatômica das lesões. Dois outros também foram operados, porém as RM eram normais. Em 8 dos 11 pacientes (72%), a extensão da ressecção da lesão foi completa ou superior a 80%. O mesmo ocorreu em 22 dos 41 pacientes (53%) do grupo II incluídos nesta análise, e em 27 dos 30 pacientes (90%) do grupo III. A única diferença estatisticamente significativa ocorreu na comparação entre a extensão da ressecção da lesão estrutural visível nos pacientes dos grupos II e III.

Em relação aos resultados cirúrgicos quanto ao controle das crises (incluídos aqui todos os pacientes operados, independentemente de terem lesões estruturais visíveis à RM), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: grupo I versus grupo II, $p=0,65$; I versus III, $p=1$; II versus III, $p=0,11$. Treze pacientes do grupo I, 47 do grupo II e os 39 do grupo III foram submetidos à cirurgia e seguidos por no mínimo 1 ano após o procedimento cirúrgico. Dois pacientes do grupo I obitaram antes de um ano de pós-operatório mas foram incluídos na análise. Oito dos 13 pacientes (61%) do grupo I, 21 dos 46 (45%) do grupo II e 26 dos 39 do grupo III (66%) alcançaram resultados cirúrgicos favoráveis (classes A ou B).

Sete dos 13 pacientes (53%) do grupo I, 3 dos 47 (6%) do grupo II e 3 dos 39 (7%) do grupo III apresentaram piora dos déficits motores prévios ou adquiriram novos déficits motores unilaterais após cirurgia ressectiva para controle das crises. Cinco dos 7 pacientes do grupo I com piora da função motora já tinham hemiparesia congênita, a qual vinha progressivamente piorando em função das crises refratárias. Três destes foram submetidos a hemisferectomia funcional por apresentarem lesões displásicas extensas ou HMG. Os 2 pacientes restantes, sem hemiparesia congênita, foram submetidos a ressecção do córtex rolândico alguns meses após o início de status epilepticus parcial motor refratário a todos os fármacos antiepilépticos. Ambos estavam dependentes de coma barbitúrico para cessação temporária do status e vinham apresentando hemiparesia rapidamente progressiva naquele contexto. Os 3 pacientes do grupo II que pioraram da função motora apresentaram apenas discreta hemiparesia residual, após ressecção de displasia cortical rolândica associada a crises extremamente refratárias. Os pacientes foram informados previamente, e o grau de déficit adquirido foi considerado por todos como de pouca relevância em comparação com a dramática melhora no controle das crises. Por fim, dos 3 pacientes do grupo III que adquiriram novos déficits motores com a cirurgia, 2 tinham hemiparesia progressiva no contexto de

encefalite crônica de Rasmussen, e o outro apresentava um glioblastoma multiforme no giro pré-central.

Existe associação significativa, portanto, entre a existência de displasia cortical com história de EPC e maior risco de desenvolvimento de déficits motores pós-operatórios, em comparação tanto com os pacientes do grupo II ($p= 0,0011$), quanto em comparação com aqueles do grupo III ($p= 0,0029$). Por sua vez, não houve diferença significativa no tocante a seqüelas motoras entre os grupos II e III ($p= 1,0$).

II. f) Delineamento da síndrome de EPC associada a displasias corticais

II.f. 1 EPC associada a displasias corticais

Os resultados deste subprojeto mostram que 20% dos pacientes com displasias corticais tomadas em conjunto apresentam história de EPC, e que tal ocorrência é significativamente maior do que a observada em pacientes com lesões neocorticais extra-hipocampais não displásicas, quando são excluídos os pacientes com encefalite crônica de Rasmussen. Por volta de 90% dos pacientes com displasia cortical e EPC apresentam (i) outros tipos de crises parciais motoras; (ii) síndrome piramidal unilateral ao exame neurológico; (iii) envolvimento do córtex rolândico pela lesão estrutural; (iv) descargas epileptogênicas envolvendo independentemente o córtex rolândico tanto ao EEG de escalpo quanto ao ECoG; (v) DEC - EEG e DEC - ECoG. Em todos estes aspectos, os pacientes com displasia cortical e EPC diferiram significativamente daqueles pacientes com displasia cortical sem EPC e daqueles com lesões neocorticais extra-hipocampais não displásicas, exceção feita às alterações eletrocorticográficas, nas quais não houve diferença entre os pacientes com lesão displásica que tinham (grupo I) ou não tinham (grupo II) história de episódios de EPC.

Em aproximadamente 70% dos pacientes a ressecção da lesão estrutural foi completa ou superior a 80% de sua extensão anatômica, e resultados cirúrgicos favoráveis foram obtidos em aproximadamente 60% dos pacientes operados. Nestes aspectos cirúrgicos não houve diferença entre os pacientes com displasia cortical e EPC comparados aos sem história de EPC e ao grupo de pacientes com lesões não displásicas. Entretanto, o aparecimento ou acentuação de déficits motores no pós-operatório foram observados em aproximadamente 50% dos pacientes com displasia cortical e EPC, e foi significativamente superior do que nos grupos de pacientes com displasia cortical sem EPC e naqueles com lesões não displásicas.

II.f.2 EPC associada especificamente a pacientes com DCFTT/HMG

Para tentar definir de forma mais precisa a síndrome de EPC associada a displasias corticais, comparações adicionais foram realizadas, levando-se em conta o dado descrito acima, de que a ocorrência de EPC em pacientes com displasias corticais foi significativamente

maior naqueles pacientes com DCFTT/HMG (15/54: 27%) do que naqueles com PMG/SCH (1/24: 4%). Assim, foram analisados exclusivamente aqueles 54 pacientes com os tipos específicos de displasia cortical caracterizados pela presença de neurônios displásicos ou células em balão (DCFTT/HMG). Quinze pacientes tinham e 39 não tinham EPC. Neste grupo histologicamente homogêneo de pacientes com displasia cortical, a ocorrência de EPC foi significativamente associada com (i) a presença de outros tipos de crises parciais motoras (14/15 versus 21/39; $p=0,01$); (ii) a existência de uma síndrome piramidal unilateral ao exame neurológico (13/15 versus 12/39; $p=0,001$); (iii) o envolvimento do córtex rolândico pela lesão estrutural (13/15 versus 17/39; $p=0,001$); (iv) a existência de descargas epileptógenas independentes no córtex rolândico ao EEG (12/14 versus 18/40; $p=0,02$). Além disto, embora em muitas variáveis cirúrgicas (descritas a seguir) não tenha havido diferença entre os 2 subgrupos, aqueles pacientes com EPC tiveram déficits motores pós-operatórios em maior frequência do que aqueles sem EPC (6/13 versus 2/37; $p=0,01$).

Por outro lado, não houve diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com DCFTT/HMG com e sem história de EPC no tocante a (i) presença de descargas rolândicas independentes ao ECoG (12/13 versus 25/37; $p=0,14$); (ii) presença de DEC- EEG (12/14 versus 10/19; $p=0,13$) ou DEC- ECoG (12/13 versus 19/22; $p=1,0$); (iii) grau de controle das crises com medicação antiepiléptica (1/15 versus 1/39; $p=0,45$); (iv) excisão completa ou superior a 80% da lesão estrutural (8/11 versus 18/33; $p=0,27$); (v) resultado cirúrgico favorável (8/13 versus 16/36; $p=0,67$). Também não houve diferença entre estes 2 subgrupos no que diz respeito à idade de início das crises, idade da avaliação e duração da epilepsia.

SUBPROJETO III

EVIDÊNCIAS DE DISFUNÇÃO CORTICAL LOCALIZADA NAS HETEROTOPIAS LAMINARES SUBCORTICAIS DIFUSAS ("SÍNDROME DO CÓRTEX DUPLO") (SCD)

III. a) Aspectos demográficos

A existência de retardo mental de grau moderado a grave correlacionou-se significativamente com início das crises epiléticas em idade superior a 5 anos. Cinco dos 7 pacientes nesta situação tinham retardo mental moderado ou grave, enquanto que tal alteração cognitiva foi observada em apenas 2 de 14 pacientes com idade de início das crises menor do que 5 anos ($p=0,017$). Nenhuma outra variável clínica, cognitiva, eletrográfica ou de neuroimagem correlacionou-se com a idade de início das crises, e nenhuma variável correlacionou-se de forma significativa com a duração da epilepsia.

III. b) Exame neurológico e status cognitivo

Dificuldades com a fala foram observadas em 10 dos 21 pacientes (47%) e síndrome piramidal ou hipotonia estavam presentes em 7 (33%). As alterações da fala caracterizavam-se por disartria, com conteúdo gramaticalmente pobre e pouca modulação, provavelmente resultando de uma associação de fatores. Mesclavam-se evidências de atraso na aquisição de elementos de linguagem, com sinais de diparesia facial, constituindo um quadro pseudo-bulbar leve. Interessantemente, 11 pacientes (53%) não tinham significativas perturbações da fala.

Dos 7 pacientes com alterações motoras ao exame neurológico, em 6 estas eram difusas, seja na forma de síndrome piramidal, seja apresentando-se como hipotonia. Apenas um paciente tinha um quadro deficitário focal (hemiparesia esquerda).

Não houve correlação entre a existência de distúrbios da fala com a presença de anormalidades motoras ao exame neurológico. Além disto, nenhuma destas duas variáveis correlacionou-se com história de espasmos infantis, presença e gravidade do retardo mental, história de retardo do desenvolvimento motor, índice de heterotopia, presença de crises focais, crises de queda ('drop attacks') ou outros tipos de crises generalizadas, e nem com o grau de controle das crises com medicação. Não houve, também, correlação com a existência de alterações focais ou generalizadas ao EEG.

Atraso no desenvolvimento motor e retardo mental de grau moderado a grave estavam presentes, respectivamente, em 15 (71%) e 14 (66%) dos 21 pacientes. Estas variáveis correlacionaram-se significativamente entre si. Todos os 14 pacientes com retardo mental

moderado a grave também tiveram atraso na aquisição das funções motoras, enquanto somente um dos 7 (14%) sem retardo mental apresentou retardo no desenvolvimento motor ($p= 0,0001$).

III. c) Tipos de crises e grau de controle com medicação antiepiléptica

Treze dos 21 pacientes (61%) apresentavam um ou mais tipos de crises parciais. Dez destes 13 (76%) tinham crises parciais motoras, sejam clônicas versivas, sejam com componentes distônicos bilaterais desde o início (tipo 'área motora suplementar'), ou ainda clônicas apendiculares. Exceto por um paciente, todos tinham também crises generalizadas, sejam tônico-clônicas, sejam crises de queda súbita ao solo ('drop attacks'). Os outros 3 pacientes tinham crises parciais não motoras: 2 apresentavam crises parciais complexas, caracterizadas por olhar fixo, prolongado, seguido por automatismos, e um outro tinha crises parciais simples de tipo visual, com queixas de cegueira súbita.

A única variável que se correlacionou significativamente com a ocorrência de crises parciais foi a existência de alterações focais ao EEG. Onze dos 13 pacientes (84%) que tinham crises parciais também tinham alterações focais ao EEG, enquanto estas últimas estavam presentes em somente 3 dos 8 (37%) que não tinham crises focais ($p= 0,04$). Por outro lado, não houve correlação significativa com história de espasmos infantis no primeiro ano de vida, presença e gravidade do retardo mental, história de retardo do desenvolvimento motor, alterações da fala, distúrbios motores ao exame neurológico, índice de heterotopia, crises de queda ('drop attacks') ou outros tipos de crises generalizadas, e nem com o grau de controle das crises com medicação. Além disto, não houve correlação com a existência de alterações generalizadas ao EEG.

Exceto por um paciente, todos os outros 20 tinham algum tipo de crise generalizada. Quinze apresentavam crises tônico-clônicas generalizadas ou ausências atípicas e 13 tinham crises de queda ('drop attacks'), sendo que 8 pacientes apresentavam ambos os tipos. A única correlação estatisticamente significativa relacionada à presença de algum tipo de crise generalizada foi a associação entre presença de crises de queda ('drop attacks') e refratariedade das crises à medicação antiepiléptica. Em onze dos 13 (84%) pacientes que tinham crises de queda ('drop attacks'), estas e os outros tipos de crises presentes eram refratárias à medicação, enquanto que dos 8 pacientes que não tinham história de crises de queda ('drop attacks') somente em 2 (25%) as crises eram refratárias, e nos outros 6 todos os tipos de crises estavam controladas com a medicação antiepiléptica ($p= 0,01$).

História de espasmos infantis esteve presente em apenas 3 pacientes (14%). Tal ocorrência não se correlacionou com qualquer outra variável clínica, status cognitivo ou tipo de crise. A única associação significativa foi com a ausência de alterações focais ao EEG. Nenhum dos 3 pacientes com história de espasmos infantis no passado tinha EEGs focais,

enquanto 14 dos 18 pacientes (77%) que não tinham história de espasmos apresentavam evidências de focalização ao EEG ($p= 0,02$).

Somente 8 dos 21 pacientes (38%) tinham suas crises satisfatoriamente controladas pela medicação antiepiléptica. Conforme visto acima, pacientes que apresentavam crises de queda ('drop attacks') associaram-se de forma estatisticamente significativa com refratariedade às crises, o que ocorreu em 11 dos 13 pacientes (84%) com aquele tipo de crise. Não houve correlação estatisticamente significativa entre controle adequado ou não das crises com as outras variáveis clínicas, eletrográficas, ou de neuroimagem.

III. d) Alterações eletrográficas

Evidências de focalização ao EEG estavam presentes em dois terços (14/21) dos pacientes. Em 6 dos 14 pacientes com evidências de focalização, descargas epileptogênicas focais foram registradas em um ou mais lobos, de forma exclusiva ou independente. Nos outros 8 pacientes, o conceito de focalização foi aplicado a pacientes cujos EEGs apresentavam alterações bilaterais, síncronas ou não, porém localizadas em regiões específicas: têmporo-occipitais ou fronto-centro-temporais. Em todos estes casos, o denominador comum era a presença de anormalidades epileptogênicas mais localizadas, diferentes de descargas generalizadas, bilaterais e síncronas. Estas últimas, por sua vez, estavam presentes em 11 dos 21 pacientes (52%), e assumiam a forma de complexos ponta-onda ou poli-ponta-onda, de 2 a 5 Hz. Em 5 destes 11 pacientes (45%) com alterações epileptogênicas generalizadas, descargas focalizadas estavam também presentes. Não houve correlação estatisticamente significativa entre as anormalidades epileptogênicas localizadas e generalizadas, e nem entre os tipos de anormalidades e outras variáveis clínicas, cognitivas ou de neuroimagem, exceto pela associação mencionada acima entre descargas localizadas e crises focais ($p= 0,04$).

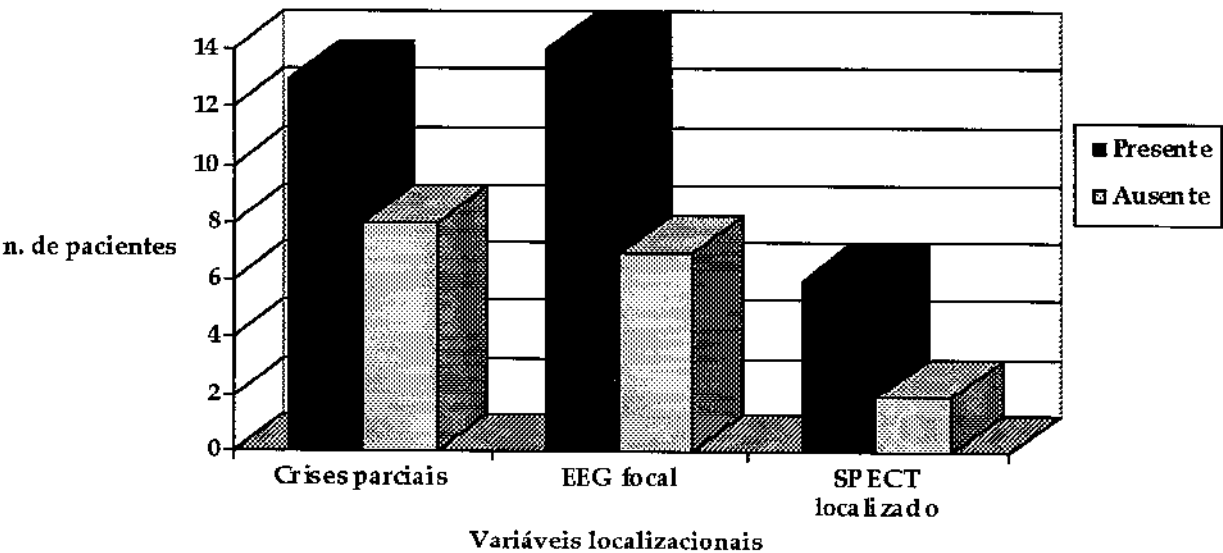
III. e) Alterações de neuroimagem

O próprio critério de inclusão dos pacientes para este estudo exigia que os exames de imagem por RM apresentassem heterotopia laminar subcortical, conforme detalhado acima na seção de metodologia. Em todos os pacientes a heterotopia variou em extensão, e sua espessura foi sempre assimétrica entre os diferentes quadrantes, havendo predomínio geralmente nas regiões anteriores. Para permitir uma análise estatística entre a gravidade da heterotopia e variáveis clínicas, cognitivas e eletrográficas, foi definido um índice que incorporasse as variações na extensão e espessura das heterotopias, o qual está detalhado acima na seção de metodologia. Este índice esteve disponível para 15 pacientes, nos quais os exames de RM foram avaliados prospectivamente, e variou entre 7 e 23, com média de 13,8 e desvio padrão de 5,50. Exemplos de uma paciente com índice 10 e outra com índice 20 (ou

23) estão ilustrados, respectivamente nas figuras 19 e 20. Interessantemente, o índice de heterotopia não se correlacionou com nenhuma variável clínica, cognitiva ou eletrográfica.

Em 8 pacientes, a distribuição do fluxo sanguíneo cerebral foi estudado por SPECT. Seis dos 8 (75%) apresentaram alguma evidência de hipo ou hiperperfusão localizada. Cinco destes 6 foram estudados no período interictal: 3 tinham hipoperfusão bilateral nas regiões têmporo-occipitais, um tinha hipoperfusão rolândica esquerda e outro hipoperfusão têmporo-parieto-occipital esquerda. O sexto paciente com evidência de focalização ao SPECT foi estudado no período ictal e apresentou hiperperfusão centro-parietal à direita.

Gráfico 14: Ocorrência de variáveis localizacionais na SCD.



III .f) Visão geral das evidências de localização e correlações estatisticamente significativas (Figuras 20 e 21)

Tomados em conjunto os 21 pacientes estudados neste subprojeto, observou-se que crises focais estavam presentes em 61% e evidências de focalização ao EEG em 67% dos casos. Além disto, 6 dos 8 pacientes (75%) submetidos a estudo por SPECT apresentavam algum grau de focalização do fluxo sanguíneo cerebral. Estas evidências de localização na SCD foram observadas a despeito do fato de que em 16 dos 21 pacientes a distribuição da heterotopia neuronal era difusa (Figura 22), envolvendo tanto os quadrantes anteriores quanto posteriores de ambos os hemisférios.

Correlações estatisticamente significativas foram encontradas entre: (i) idade de início das crises após os 5 anos com existência de retardo mental de grau moderado a grave; (ii)

retardo no desenvolvimento motor com retardo mental moderado a grave; (iii) ocorrência de crises parciais com a existência de alterações epileptogênicas focais ao EEG; (iv) presença de crises de queda súbita ao solo ('drop attacks ') com refratariedade das crises à medicação antiepiléptica; (v) história de espasmos infantis no primeiro ano de vida com ausência de anormalidades epileptogênicas focais ao EEG.

V Discussão

V.1 Aspectos introdutórios

Displasias corticais estão em evidência em epileptologia⁵³, notadamente quando o tema são as epilepsias de difícil controle. Estudos versando sobre os mais diversos aspectos aparecem na literatura com frequência cada vez maior, e o conhecimento sobre o tema aumentou de forma exponencial nos últimos 5 anos. Conforme tivemos oportunidade de propor recentemente¹⁴⁹, assim como a identificação e o entendimento da neurobiologia da esclerose hipocampal dominou a cena das epilepsias refratárias na década de 80, a vez agora é das displasias corticais.

O fato da prevalência de displasias corticais nas diversas séries de pacientes com epilepsias refratárias estar entre 5 e 15%^{23,108,196} faz com que a maior parte dos estudos inclua um número pouco expressivo de pacientes, freqüentemente limitando a dimensão das conclusões que podem ser tiradas dos dados obtidos. Recentemente, o grupo de Queen Square publicou no "Brain" uma série com 100 pacientes¹⁶⁵. Como os autores deixam claro já no título do artigo, entretanto, foram incluídas uma série de patologias *apenas relacionadas* àquelas formas de displasias corticais com relevância prática no contexto das epilepsias de difícil controle, gerando amostragem altamente heterogênea: heterotopias, anormalidades do padrão giral, esclerose tuberosa, displasia cortical focal, microdisgenesias, tumores neuroepiteliais disembrionoplásticos e alterações do arquicórtex. Ao longo de todo o artigo, nota-se tendência a analisar os diversos aspectos clínicos, eletrográficos e cirúrgicos ora de forma individualizada entre os diversos tipos de lesões displásicas, ora como se representassem uma só entidade. Tamanha heterogeneidade sugere que mesclar pacientes com diferentes formas de alteração do desenvolvimento cortical foi o único meio que os autores encontraram para obter uma casuística expressiva: $n = 100$. Por outro lado, a heterogeneidade das entidades agrupadas limita uma vez mais as conclusões que podem ser aplicadas a formas mais individualizadas (e mais relevantes na prática) de displasias corticais.

Com o mesmo objetivo de estudar uma casuística com amostragem suficiente para permitir conclusões estatisticamente válidas, esta tese relata os dados de 99 pacientes com displasias corticais, divididos em 3 grupos específicos: 54 pacientes com displasia cortical focal tipo Taylor ou hemimegalencefalia (DCFTT/HMG); 24 pacientes com polimicrogiria ou esquizefalia (PMG/SCH), e 21 pacientes com heterotopia laminar subcortical difusa ou "síndrome do córtex duplo" (SCD).

Não existem na literatura estudos comparando diretamente o espectro clínico e eletrográfico de formas distintas de displasia cortical, de forma a permitir inferências a respeito da relevância das alterações histopatológicas peculiares a cada forma e de seus possíveis mecanismos fisiopatogênicos, na gênese das alterações epileptogênicas. A magnitude e a homogeneidade dos grupos de pacientes com DCFTT/HMG e PMG/SCH

estudados aqui permite, talvez pela primeira vez, que se compare de forma sistemática as epilepsias causadas por estas formas diferentes de displasias corticais.

Da mesma forma, apenas análises de números expressivos de pacientes com características homogêneas podem permitir que se extrapolem observações individuais para situações clínicas de maior alcance, por exemplo, identificando novas síndromes.

Está cada vez mais claro que abordagens diagnósticas apropriadas, decisões terapêuticas bem conduzidas e perspectivas prognósticas claras são fundamentais no tratamento de pacientes epiléticos, e dependem expressivamente da capacidade do epileptologista em determinar o diagnóstico sindrômico de cada paciente. Assim, a identificação de novas síndromes ou subsíndromes tem papel relevante na moderna epileptologia. Os avanços tecnológicos, particularmente na área de neuroimagem, têm permitido que se visualizem alterações corticais com acurácia jamais imaginada. Cabe, entretanto, ao epileptologista dar sentido a estes achados, identificando cenários clínico-patológicos com história natural semelhante, permitindo assim que se faça uso muito mais apropriado dos recursos tecnológicos, ou seja, o uso voltado para melhores e mais precoces decisões terapêuticas. Conforme será visto nesta discussão, esperamos ter coletado dados suficientes para propor uma síndrome específica dentro do contexto das displasias corticais, que só ficou delineada pela dimensão da amostra de pacientes estudados. Muito embora alguns autores já tenham mostrado que displasias corticais podem apresentar-se como epilepsia partialis continua (EPC) em relatos de casos esporádicos^{67,68,104}, a real magnitude desta associação no contexto das etiologias de EPC, bem como seu quadro clínico, eletrográfico, terapêutico e prognóstico não foram relatados previamente. O delineamento da síndrome de EPC associada a displasias corticais é uma das contribuições desta tese.

O desenvolvimento e a introdução no armamentário terapêutico de novas drogas antiepiléticas não modificou significativamente a prevalência de epilepsia com crises refratárias. Embora a nível individual vários pacientes estejam se beneficiando de novos fármacos como oxcarbazepina, lamotrigina, vigabatrina e topiramato, nenhum destes fármacos teve impacto significativo e consistente em séries de pacientes com epilepsia refratária. O cenário mais comum é observar-se redução de 50% da frequência das crises em 50% dos pacientes⁷⁷. Os avanços na avaliação pré-operatória e no tratamento cirúrgico de pacientes com epilepsias refratárias têm mudado o conceito de condução clínica ou acompanhamento destes pacientes. Cada vez menos aceita-se que pacientes epiléticos persistam indefinidamente com crises refratárias, sem que ao menos seja considerada a possibilidade cirúrgica¹⁴². Uma prova disto é o aumento exponencial de centros especializados, destinados à investigação multidisciplinar de pacientes com epilepsias refratárias em várias partes do mundo⁵⁴, inclusive no Brasil.

Segue-se a isto que existe a necessidade de que se expanda cada vez mais os limites do tratamento cirúrgico, lançando mão das novas tecnologias e, muitas vezes, de modificações conceituais. Especificamente, existe constante necessidade de se reavaliar posições

estabelecidas a respeito de que certos pacientes, portadores de determinadas síndromes, não podem ser auxiliados pelo tratamento cirúrgico, mesmo no contexto de epilepsias muito malignas. Talvez o mais pungente e bem sucedido exemplo desta disposição tenha sido dado pelo grupo de neurocirurgia pediátrica da UCLA, ao identificarem um subgrupo de pacientes com espasmos infantis refratários e deterioração neurológica progressiva que se beneficiam enormemente do tratamento cirúrgico precoce^{27,195}. Até muito pouco tempo atrás não se poderia cogitar de oferecer a alternativa cirúrgica a estes pacientes e suas famílias.

É neste mesmo contexto que esta tese analisa as evidências de localização de anormalidades clínicas, eletrográficas e de neuroimagem em uma síndrome displásica difusa, a SCD. Tradicionalmente, a abordagem cirúrgica para os (muitos) pacientes com a SCD que apresentam crises epiléticas muito graves, refratárias e incapacitantes tem-se limitado à realização de calosotomias. Os resultados relatados e a experiência de nosso grupo são claramente insatisfatórios^{115,136,143,147}. Os dados obtidos referentes aos aspectos localizacionais na SCD serão discutidos com ênfase no seu potencial de vir a indicar estratégias cirúrgicas diferentes, visando a ressecção de tecido epileptogênico ou a desconexão intra-cortical, que poderão mostrar-se mais eficazes do que a calosotomia para o controle das crises destes pacientes.

A inclusão de um número expressivo de pacientes co-existe com chances maiores de vieses ou 'bias' de seleção e outras limitações metodológicas. Assim, para cada um dos subprojetos que compõem esta tese, estes aspectos metodológicos serão analisados em primeiro lugar. Subseqüentemente, levando em conta os objetivos específicos, serão analisados e discutidos os dados obtidos para cada grupo de pacientes, as comparações entre grupos distintos, bem como as relações entre os resultados encontrados e as conclusões propostas com os dados da literatura.

SUBPROJETO I

RELAÇÃO ENTRE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS, FISIOPATOGÊNICOS E DE NEUROIMAGEM COM INDICADORES CLÍNICOS E ELETROGRÁFICOS DE GRAVIDADE DA EPILEPSIA EM PACIENTES COM DISPLASIA CORTICAL

I.1. A questão em foco

Existe inegável confusão nosológica a respeito dos distúrbios da formação do córtex cerebral e das células corticais associados à epilepsia, aqui denominados displasias corticais. A origem destas dificuldades está no fato de que se costuma incluir sob a égide das displasias corticais entidades com características histológicas e fisiopatogênicas distintas, que têm em comum apenas o fato de representarem alterações na formação do córtex cerebral e/ou de suas células constituintes. Na realidade, o problema central não é o enquadramento de todas estas entidades como formas de displasias corticais, mas justamente o não reconhecimento de suas diferenças no momento de relatar seus aspectos clínicos, eletrográficos e prognósticos característicos.

As diversas tentativas de classificação das displasias corticais costumam misturar aspectos puramente macroanatômicos com aspectos histopatológicos, sem se preocupar com a fisiopatogenia dos diversos tipos de lesão^{82,165}. Isto é refletido no termo mais usado para descrever este grupo de entidades - *distúrbios da migração neuronal*. O fato desta denominação ser usada universalmente nas descrições de pacientes com as mais distintas formas de displasias corticais^{10,18,68,71,73,137,139} determina que as classificações anatômicas e histopatológicas já iniciem sugerindo que todas as formas de displasias corticais decorrem de, e limitam-se a, distúrbios do processo migratório, o que não corresponde à realidade. Tal prática origina-se no fato de que o denominador comum das malformações do córtex cerebral é a perda focal, multifocal ou difusa do arranjo neuronal em colunas e camadas, característico do neocórtex. Certamente, o processo de migração neuronal, conforme revisado na primeira parte desta tese, é efetivamente o responsável final pelo posicionamento das células neuronais em arranjo colunar bem organizado. Muito embora algum elemento de alteração em processos migratórios esteja presente em todas estas malformações, sua relevância para a fisiopatogênese e eventual desenlace clínico é muito variável. Assim, o hábito de englobar DCFTT/HMG e PMG/SCH como apenas partes de uma mesma entidade maior - desordem da migração neuronal - leva à omissão de fundamentais diferenças na fisiopatogênese e na composição celular destas malformações.

A característica principal das DCFTT/HMG não é o distúrbio migratório, e sim a presença de elementos celulares distintos, altamente anormais (neurônios displásicos e células em balão), e provavelmente responsáveis pela intensa epileptogenicidade intrínseca destas lesões. Acredita-se que a origem dos neurônios hipertróficos, displásicos, decorra de distúrbios

do desenvolvimento neuronal propriamente dito, particularmente do controle da produção de neurofilamentos. Estudos imunohistoquímicos têm demonstrado intensa reatividade a anticorpos anti-filamentares, sugerindo que a alterações na expressão de componentes citoesqueléticos^{49,127,195}. O aspecto fundamental é que tais neurônios displásicos são anormais e sua presença no córtex displásico não sinaliza alteração de migração neuronal, mas sim distúrbio do desenvolvimento destas células até um estágio de neurônios adultos.

Deve-se notar que estas células anormais encontram-se, também, em posição anormal no córtex cerebral. Até que ponto o fato destas células possivelmente terem alterações na sua constituição química ou nas suas propriedades de membrana interfere com seus mecanismos migratórios é uma possibilidade que deve ser melhor investigada. Adicionalmente, alguns autores sugerem que tais células estariam programadas para degenerar por mecanismo de morte celular programada (apoptose)^{127,184} mas, por algum motivo, persistem viáveis. Isto traz mais uma vez à tona possíveis interferências com mecanismos de programação genética^{35,184}.

O 'denominador migratório comum' descrito acima, encoraja a análise conjunta de pacientes que, na verdade, apresentam lesões com características fisiopatogênicas, histológicas, clínicas, eletrencefalográficas e prognósticas distintas. Naturalmente, isto tem impedido melhor compreensão da história natural dos diferentes tipos específicos de displasia cortical. Talvez a melhor demonstração disto seja a forma como as manifestações clínicas, eletrográficas e prognósticas de pacientes epiléticos com formas variadas de displasias corticais são abordadas no único livro que versa sobre o tema, publicado no início de 1996⁸¹. Em 2 capítulos que abordam a gravidade da epilepsia em relação ao tipo de displasia cortical, formas histopatologicamente distintas como DCFIT e PMG foram analisadas como pertencendo ao mesmo grupo de 'displasias focais', como se a localização anatômica fosse o elemento mais importante na determinação da gravidade da epilepsia^{28,44}. Além disto, análises desta natureza tendem a limitar a capacidade de se entender a história natural de formas específicas de displasias corticais, o que somente ocorrerá se a ênfase for colocada nas características histopatológicas e fisiopatogênicas de formas de displasia cortical com prognósticos distintos.

Este subprojeto procurou, especificamente, demonstrar as relações entre padrão histopatológico e mecanismos fisiopatogênicos de um lado, com características clínicas, eletrográficas, de neuroimagem e cirurgia em uma série de 78 pacientes com 2 tipos específicos de lesão displásica: 54 pacientes com DCFIT/HMG, histologicamente caracterizados pela presença de neurônios displásicos acompanhados ou não por células em balão *versus* 24 pacientes com PMG/SCH, nos quais a desorganização arquitetônica provavelmente deve-se a alterações destrutivas localizadas do córtex cerebral, e onde tradicionalmente não se identificam neurônios displásicos ou células em balão (ou sua ocorrência é extremamente rara)^{63,66,84,170}. A obtenção destes dados condicionou-se à inclusão de número expressivo de pacientes, e para tal uma série de inferências tiveram de ser feitas e alguns vieses de seleção podem ter ocorrido. Estes aspectos são discutidos a seguir.

1.2 Aspectos metodológicos

Dois aspectos devem ser mencionados aqui. O primeiro é que a diferenciação entre pacientes com DCFTT/HMG e aqueles com PMG/SCH seguiu critérios heterogêneos. Quarenta e seis dos 54 pacientes (85%) do grupo DCFTT/HMG tiveram seu diagnóstico histopatológico confirmado pela análise do tecido cerebral anormal. Apenas 7, entretanto, dos 24 (29%) pacientes com PMG/SCH tiveram diagnóstico histopatológico confirmado. Assim, a diferenciação entre os 2 grupos partiu da premissa de que estudos de RM podem diferenciar com adequada margem de segurança as lesões das DCFTT/HMG daquelas da PMG/SCH. Especificamente, dado o baixo percentual de diagnóstico histopatológico confirmado no grupo PMG/SCH, a premissa foi de que estas lesões podem ser identificadas como tal por RM.

A revisão da literatura mostra que alguns autores são cautelosos em aceitar que a RM possa diferenciar de forma confiável as PMG de outros tipos de lesões displásicas. O argumento principal é que em algumas ocasiões os polimicrogírios são tão redundantes e fusionados entre si que podem dar aparência de macrogíria¹³. Entretanto, deve ser esclarecido que a maior parte das lesões do tipo PMG/SCH têm nítido componente atrófico, sugerindo destruição tissular com perda de volume cortical. Todos os pacientes com PMG/SCH incluídos no presente estudo tinham lesões nítidas com características atróficas, não restando dúvidas de que se tratavam de alterações diametralmente opostas àquelas encontradas nos pacientes com DCFTT/HMG. Nestes últimos, em que houve alto índice de confirmação dos achados de RM por estudos histopatológicos, a RM mostrava nítido borramento da transição córtico-subcortical, aumento da espessura cortical e freqüente aumento de sinal imediatamente subcortical em imagens obtidas em T2 e densidade de prótons. Este conjunto de achados à RM pode ser sumarizado como se segue: mesmo que a literatura sugira que algumas lesões polimicrogíricas podem confundir-se com macrogírias, este tipo (por assim dizer) de PMG não foi incluído na presente série. Em realidade, todos os pacientes com PMG ou SCH tinham alterações girais associadas à atrofia cortical (Figuras 1 e 18). Por outro lado, o alto índice de confirmação histológica nos pacientes dos grupos DCFTT/HMG praticamente exclui a possibilidade de que algum destes tivesse uma PMG ou SCH.

A segunda restrição metodológica é que um dos aspectos utilizados na comparação da gravidade da condição epilética em pacientes com DCFTT/HMG versus aqueles com PMG/SCH foi o grau de controle das crises por fármacos antiepiléticos. Como 15 dos 24 pacientes (62,5%) com PMG tinham lesões peri-silvianas bilaterais e apresentavam o característico quadro pseudo-bulbar descrito por Kuzniecky et al.^{103,105,113}, muitos foram encaminhados para avaliação em função das alterações motoras e não necessariamente pela gravidade da epilepsia. Isto pode introduzir um viés de seleção no sentido de que o grupo PMG/SCH tem mais chance de incluir pacientes com epilepsias mais leves, encaminhados para avaliação independentemente da freqüência ou gravidade das crises. Por outro lado, a

maioria dos pacientes do grupo DCFTT/HMG foi encaminhado por crises refratárias. De qualquer forma, a comparação entre os grupos é válida pois pode sugerir que tipos distintos de alteração histológica, decorrentes de mecanismos fisiopatogênicos provavelmente diferentes, tenham chances maiores ou menores de associar-se a epilepsias de mais fácil ou mais difícil controle medicamentoso.

1.3 Análise dos resultados, comparações entre os grupos e relação com a literatura.

Pacientes com DCFTT/HMG diferenciaram-se dos pacientes com PMG/SCH no tocante (i) à ocorrência freqüente de história de episódios de status epilepticus; (ii) à ocorrência de descargas epileptogênicas contínuas ao EEG (DEC- EEG) e (iii) à menos que as crises fossem controladas por medicação antiepiléptica. Além disto, pacientes com DCFTT/HMG tiveram ocorrência significativamente maior de descargas epileptogênicas contínuas ao ECoG (DEC- ECoG) (88%) do que pacientes com PMG/SCH (42%). Esta última comparação foi feita *a posteriori*. Originalmente não se incluiu o grupo de pacientes com PMG/SCH nesta análise eletrocorticográfica, já que apenas 7 pacientes deste grupo foram submetidos à ECoG. Tanto no que diz respeito à história de status epilepticus quanto à presença de DEC- EEG, o grupo PMG/SCH não diferiu do grupo CONT, caracterizado por pacientes com lesões extra-hipocampais não displásicas.

Consideramos que ocorrência de status epilepticus, DEC-EEG e refratariedade das crises são indicadores adequados da gravidade da condição epiléptica. Assim, estes achados sugerem que as formas de epilepsia associadas à DCFTT/HMG são mais graves do que as formas de epilepsia associadas a PMG/SCH. Estas últimas apresentam perfil de epileptogenicidade similar a lesões neocorticais não displásicas. Dois aspectos derivam destes achados e merecem discussão.

Em primeiro lugar, estudos recentes têm mostrado que lesões displásicas freqüentemente acompanham-se de descargas intensamente epileptogênicas, registradas diretamente do córtex displásico ao ECoG^{140,148}. Estas descargas são contínuas ou quase contínuas, rítmicas ou semi-rítmicas, e destacam-se claramente do traçado de base e das descargas interictais intermitentes (Figuras 13 e 14). Algumas vezes estes trens muito prolongados de descargas epileptogênicas constituem verdadeiras crises eletrográficas (Figura 12). Como tais descargas são registradas diretamente do córtex displásico, mas apenas raramente de outras lesões não-displásicas (com a exceção de encefalite crônica de Rasmussen¹⁸⁶), elas foram consideradas como indicativas da epileptogenicidade intrínseca deste tecido. Interessantemente, tanto o estudo sobre os padrões ao ECoG^{140,148} quanto ao EEG^{71,72} limitaram-se a pacientes com DCFTT/HMG. Na verdade, isto não foi uma escolha proposital, mas sim espelhou o fato de que a virtual totalidade dos pacientes com displasias corticais que vão à investigação pré-operatória e à cirurgia tem DCFTT/HMG, associada histologicamente à presença de neurônios displásicos, acompanhados ou não por células em

balão. Preocupou-nos desde a publicação destes estudos^{71,72,140,148} quão generalizáveis eram os achados de descargas epileptogênicas contínuas em relação ao espectro anatômico e histopatológico das displasias corticais. O presente trabalho sugere fortemente que os pacientes que apresentam padrões de epileptogenicidade intrínseca ao EEG e/ou ao ECoG, bem como aqueles com maiores indicativos de gravidade do quadro epiléptico efetivamente têm displasias corticais associadas a neurônios displásicos e células em balão. *Assim, parece que o tipo histológico associa-se ao grau de epileptogenicidade das lesões displásicas.*

Em segundo lugar, a julgar pelos achados apresentados aqui, os mecanismos de epileptogenicidade dos pacientes com PMG/SCH - os quais freqüentemente apresentam lesões destrutivas da corticalidade - são menos intensos do que aqueles observados em pacientes com DCFTT/HMG, os quais parecem decorrer de alterações nos processos de diferenciação e desenvolvimento dos elementos neurono-gliais. Isto coloca uma dimensão fisiopatogênica nos determinantes da gravidade da epilepsia.

Os mecanismos fisiopatogênicos subjacentes a displasias corticais localizadas podem ser resumidos como (i) devendo-se exclusivamente a anormalidades na formação do córtex cerebral, como nas PMG/SCH, onde componentes destrutivos de origem vascular ou infecciosa atuando no período embrionário têm sido relatados^{13,15,121} e (ii) representando alteração tanto da formação do córtex cerebral em si, quanto da diferenciação e desenvolvimento de células corticais, o que leva à persistência de células imaturas, como neurônios displásicos e células em balão, aí então caracterizando DCFTT/HMG^{49,127,195}. Tanto neurônios displásicos quanto células em balão apontam para alterações na gênese celular a partir de progenitores na matriz germinativa periventricular. Neurônios displásicos apresentam definidas alterações cito-esqueléticas^{35,36,49}, com excessiva proliferação de neurofilamentos, sugerindo alteração no controle genético da célula¹⁷⁶, enquanto células em balão apresentam morfologia e padrões imunohistoquímicos compatíveis com células indiferenciadas entre uma linhagem neuronal ou glial.

Os prováveis mecanismos fisiopatogênicos, portanto, por levarem a tipos diferentes porém específicos e identificáveis de displasia cortical, associam-se também ao grau de gravidade da epilepsia. Distúrbios que afetam primariamente a organização arquitetônica do córtex, interferindo exclusivamente nos processos de migração ou na organização pós-migracional parecem acompanhar-se de menor potencial epileptogênico. Isto foi aqui demonstrado para pacientes com polimicrogiria.

Até onde foi possível revisar, não parece haver estudos prévios comparando indicadores de gravidade da epilepsia com alterações histológicas ou possíveis mecanismos fisiopatogênicos de formas específicas de displasias corticais. Recentemente, entretanto Kuzneicky et al.¹¹³ tangenciam esta questão. Num estudo de 10 pacientes com displasias corticais de diferentes tipos localizadas no córtex occipital, os autores observaram, ao acaso, "uma dramática correlação" entre tipo de displasia e achados ao EEG interictal. Os pacientes

com DCFTT (que os autores denominaram 'displasia cortical focal') tinham DEC- EEG, enquanto os pacientes com PMG não tinham estas alterações altamente epileptogênicas ao EEG .

Vários relatos de séries de pacientes com formas de displasias relacionadas primariamente a disfunção em processos de migração e organização cortical, ou seja, sem neurônios displásicos ou células em balão, indiretamente corroboram a sugestão de que tais entidades costumam associar-se a epilepsias menos graves. Kuzniecky et al.¹⁰⁹ , num estudo multicêntrico de 31 pacientes com polimicrogiria perisilviana bilateral (a mesma forma de displasia presente em 15 dos 24 pacientes do grupo PMG/SCH desta tese) mostraram que as crises eram refratárias em apenas 65% dos casos, e DEC-EEG não foram registradas em nenhum paciente. Barkovitch and Kjos¹⁶ relataram os achados em 16 pacientes com epilepsia associada a esquizencefalia (SCH). Apenas 2 dos 9 pacientes (22%) com lesões esquizencefálicas unilaterais (similares a 5 pacientes do grupo PMG/SCH desta tese) apresentavam crises refratárias. Alterações eletrográficas não foram descritas por estes autores. Além disto, uma análise de 33 pacientes com heterotopias nodulares periventriculares e/ou subcorticais, recentemente publicada por Dubeau et al.⁴² , também corrobora a hipótese aqui formulada de que estas lesões detêm menor potencial epileptogênico. Muito embora 82% dos pacientes tivessem epilepsia com crises refratárias, apenas 1 (3%) tinha história de status epilepticus e nenhum tinha DEC-EEG. Conforme revisado na introdução desta tese, heterotopias nodulares periventriculares e subcorticais são agrupamentos neuronais que não conseguiram migrar até o córtex definitivo. É fundamental ter-se em conta, mais uma vez dentro de uma perspectiva histológica e fisiopatológica, que estas lesões também refletem apenas distúrbio migratório, e não existem anormalidades celulares; ou seja, não há neurônios displásicos ou células em balão. Muito embora as características histológicas destes tipos de heterotopia tenham sido estudadas com frequência, as características diferenciais com outras formas de displasias corticais, notadamente DCFTT/HMG, não têm sido enfatizadas, contribuindo para a confusão nosológica. Por fim, na série de 100 pacientes analisados por Raymond et al.¹⁶⁵ já comentada acima, e na qual formas distintas de displasia cortical foram analisadas conjuntamente, 15% tinham história de status epilepticus e apenas 4% tinham DEC-EEG. Com base em alterações de neuroimagem e em estudos histopatológicos, apenas 16% dos pacientes tinham DCFTT/HMG. O fato da grande maioria dos pacientes neste último estudo terem formas de displasia cortical outras que não DCFTT/HMG (e, conseqüentemente, sem neurônios displásicos ou células em balão) provavelmente explique a baixa ocorrência de status epilepticus e DEC-EEG, comparados ao grupo homogêneo de pacientes com DCFTT/HMG analisado nesta tese.

A importância da composição histológica de lesões displásicas localizadas somente agora começa a ser investigada. É muito provável que as células displásicas, imaturas, com alterações no seu campo sináptico, constituição neuroquímica potencialmente bizarra e potenciais de membrana instáveis, possam estar na base da epileptogenicidade intrínseca

proposta por nós¹⁴⁸ como apanágio das displasias corticais focais originalmente descritas por Taylor et. al.¹⁸⁹. Apesar de que conclusões mais definitivas a respeito da associação entre os tipos de células e o potencial epileptogênico das diversas formas de displasia cortical dependerão dos resultados de estudos com registros intracelulares, algum progresso tem sido feito neste sentido. Ferrer et al.^{158,161}, estudaram estas DCFTT e demonstraram tanto redução na população de interneurônios gabaérgicos quanto células inibitórias morfolologicamente atípicas. Estes autores têm aplicado a técnica de reação imunohistoquímica com parvalbumina e calbindina 28k para estudar a densidade e morfologia de interneurônios gabaérgicos no tecido epileptogênico associado a diversos tipos de lesões neocorticais. As DCFTT singularizam-se pela marcante redução e atipia morfológica de células inibitórias. Tecido polimicrogírico e esquizencefálico epileptogênico ainda não foi estudado de forma similar.

Resultados iniciais de um estudo colaborativo entre o MNI e o Instituto Besta em Milão⁴³, têm mostrado que além das alterações gabaérgicas similares às descritas por Ferrer et al.^{58,61}, as regiões corticais com neurônios displásicos e células em balão têm aumento de receptores glutamatérgicos tipo 3 (GluR3). Tais alterações neuroquímicas sugerem maior grau de epileptogenicidade intrínseca nestas lesões. Isto foi preliminarmente demonstrado por Mattia et al.¹²⁰ analisando as propriedades epileptogênicas de fatias de córtex displásico, excisado de pacientes com epilepsia refratária e comparando-as com neocórtex epileptogênico devido a outros tipos de patologias. Quando submetidos à ação do agente convulsivante 4-aminopiridina, o tecido neocortical epileptogênico não displásico apresentava trens de pontas, enquanto o tecido neocortical displásico apresentava paroxismos de alta frequência, assemelhando-se a breves crises eletrográficas. Interessantemente, estudos adicionais deste grupo de Montreal (G. G. Hwa, comunicação pessoal) mostraram que registros intracelulares realizados em neurônios isolados do córtex displásico não revelaram anormalidades em suas propriedades de membrana. Achados similares foram relatados por Dudek et al.⁴⁶. Isto sugere que as alterações intensamente epileptogênicas do tecido displásico devam-se principalmente às alterações do padrão sináptico estabelecido pelos neurônios displásicos e células em balão, que, conforme visto acima, apresentam definidas anormalidades dendríticas. Por fim, Trottier et al.¹⁹¹ estudando conectividade sináptica e terminais neurais, demonstraram alterações nos mecanismos inibitórios ligados ao GABA e às catecolaminas em pacientes com DCFTT/HMG.

Com a ressalva de que nenhum estudo microfisiológico certificou-se de ter registrado especificamente de um neurônio displásico ou de uma célula em balão, *o conjunto de dados imunohistoquímicos e microneurofisiológicos sugere que o córtex com neurônios displásicos e células em balão apresenta grau elevado de epileptogenicidade intrínseca, diferindo, desta forma, de outros tipos de lesões epileptogênicas neocorticais.*

A presença de células em balão traz à tona a possível ligação entre DCFTT e esclerose tuberosa⁷⁵. Estas células são o elemento histológico mais característico da esclerose tuberosa, a qual também se caracteriza por perda multifocal da laminação cortical e por elementos neuronais gigantes, e bizarros¹⁷⁶. Na sua forma clássica, entretanto, esta entidade se apresenta

com *múltiplas lesões* (túberes) distribuídos ao longo da corticalidade, lesões sub-ependimárias calcificadas, além de estigmas cutâneos, lesões oculares, cardíacas e renais. Além disto, costuma haver história familiar positiva. Lagos e Gomez ^{75,114}, analisando uma série de 71 pacientes com esclerose tuberosa, definiram como critérios diagnósticos mínimos do ponto de vista clínico e de neuroimagem a presença de, ao menos, um dos seguintes: (a) adenoma sebáceo; (b) lesões facomatosas retinianas; (c) epilepsia, retardo mental ou ambos e um familiar de primeiro grau com adenoma sebáceo ou facomatose retiniana; e (d) epilepsia, retardo mental e evidência radiológica de calcificação intracraniana. Nenhum destes elementos esteve aparentemente presente em qualquer dos pacientes com DCFTT/HMG avaliados nesta tese, embora não se possa excluir a presença de lesões cutâneas ou oculares em familiares de primeiro grau (que não foram diretamente examinados). Entretanto, a inexistência de história familiar consistentemente positiva para epilepsia ou retardo mental em um subgrupo dos pacientes com DCFTT/HMG analisados para este fim em outro estudo¹⁴⁶ torna improvável a presença sistemática de esclerose tuberosa em familiares de primeiro grau dos pacientes analisados aqui. Sendo a esclerose tuberosa uma entidade claramente de origem genética, é possível que a ocorrência do mesmo tipo de células anormais seja indicativa de alteração a nível de programação genética nestas DCFTT. Estudos até o início da década de 90 consideravam as DCFTT com células em balão como formas frustras de esclerose tuberosa^{4,137}. Estas displasias, contudo não se acompanham de virtualmente nenhuma das características clássicas da esclerose tuberosa (exceto pelas alterações histológicas), e assim somente avanços na biologia molecular destas entidades poderá definir se existem realmente formas frustras de esclerose tuberosa, ou se DCFTT com células em balão e esclerose tuberosa são entidades distintas, que têm nas células em balão um elemento histológico comum¹⁴⁶.

Talvez a maneira mais correta de se compreender esta questão continue sendo a posição de Taylor et al.¹⁸⁹ em seu estudo original. Em detalhada discussão a respeito das similaridades e diferenças da entidade que eles descreveram pela primeira vez (DCFTT) e a esclerose tuberosa, os autores concluíram que, 'tomado isoladamente, nenhum aspecto clínico ou histopatológico distingue de forma absoluta as 2 entidades'. Entretanto, analisando-se o elenco de manifestações clínicas e de neuroimagem em conjunto, DCFTT com lesões únicas a exames de imagem estrutural de alta resolução, sem calcificações peri-ependimárias, sem estigmas cutâneos e sem história familiar positiva parecem efetivamente representar uma entidade distinta da esclerose tuberosa.

Resta mencionar que 2 dos 24 pacientes do grupo PMG/SCH - na verdade 2 dos 7 pacientes (28%) deste grupo nos quais a lesão displásica foi avaliada - tinham neurônios displásicos e um deles tinha também células em balão. Um tinha PMG e o outro SCH. Muito embora a fisiopatogenia destas lesões não esteja totalmente definida, a revisão feita no início desta tese mencionou a tendência de se considerar estas alterações como decorrentes de algum grau de destruição no manto cortical durante o período embrionário, mais (SCH) ou menos (PMG) precocemente, seguida por rearranjo intracortical promovido por neuroblastos que

migram após o evento inicial. Estes aspectos fisiopatogênicos são bastante distintos daqueles propostos para as DCFTT/HMG, as quais caracteristicamente acompanham-se de neurônios displásicos e células em balão. Independentemente de qualquer interferência com processos migracionais ou da presença de insultos destrutivos ao cérebro de embrião, a ocorrência de neurônios displásicos e células em balão sugere distúrbios a nível de programação e diferenciação celular, possivelmente antes do início da migração destas células^{35,36,127}. Assim, o achado de elementos celulares aberrantes em pacientes com lesões de fisiopatogenia possivelmente destrutiva é altamente interessante e certamente sugere que formas mistas de displasia cortical podem ocorrer. O paciente com SCH e neurônios displásicos tinha DEC-EEG e DEC-ECOG, enquanto aquele com PMG não tinha estas anormalidades eletrográficas. Nenhum tinha história de status epilepticus e ambos foram operados por crises refratárias.

Extensa revisão da literatura neuropatológica mostra que a presença de neurônios displásicos e células em balão não haviam sido descritos em associação com PMG^{63,66,84,124,130,131}. Da mesma forma, a maior parte dos estudos neuropatológicos de pacientes com SCH também não mencionam a existência destas células. Apenas Yakovlev e Wadsworth²⁰³, em detalhado estudo publicado há meio século mencionaram, em 2 pacientes com SCH, o achado de “... few huge cells with double nuclei...” (página 118), mas na discussão deste trabalho apontam que tais células representariam neuroblastos imaturos, e não necessariamente células com constituição citoesquelética anormal como se postula ser o caso para neurônios displásicos e células em balão⁴⁹. É interessante que justamente estes autores, em contraste com a maioria dos outros neuropatologistas, sustentavam que a SCH era uma malformação cortical não destrutiva e que se devia, mais provavelmente, a agenesia parcial da parede do telencéfalo.

Embora do ponto de vista estritamente científico deve-se notar que neurônios displásicos acompanhados ou não por células em balão estiveram presentes em 28% dos nossos pacientes com PMG/SCH cujas lesões foram diretamente avaliadas histologicamente, esta parece ser uma ocorrência rara e quase certamente não extensiva a outros pacientes deste estudo ou a outras séries de pacientes com PMG/SCH.

1.4 Conclusões principais

O presente estudo é o primeiro a mostrar que existem diferenças em indicadores da gravidade da epilepsia em formas distintas de displasias corticais. A relevância deste achado reside no fato de que a maciça maioria dos estudos sobre malformações corticais e epilepsia *engloba de forma indistinta* pacientes com DCFTT/HMG, PMG/SCH e com outras formas de heterotopia neuronal não incluídas na presente série. Mesmo quando tomadas em conjunto, englobando formas histológicas com diferente potencial epileptogênico, as displasias corticais freqüentemente se associam a crises epiléticas de difícil controle^{37,77,82,108,147,196}. O reconhecimento da importância da análise comparativa das diversas formas histopatológicas, entretanto, permite considerações mais detalhadas a respeito da relação entre mecanismos

fisiopatogênicos, alterações celulares daí decorrentes e indicadores clínicos, eletrográficos e prognósticos da epileptogenicidade.

Independentemente de possíveis interferências com mecanismos de migração, o que esta tese sustenta é que a característica fisiopatogênica e histopatológica principal das DCFTT/HMG não parece ser a alteração migratória e sim a presença de células anormais - neurônios displásicos e células em balão - no córtex cerebral. Como as PMG/SCH também têm alterações no posicionamento celular, é provável que seja a presença de neurônios displásicos e células em balão nas lesões de pacientes com DCFTT/HMG o que confere, por mecanismos diretos e/ou indiretos, maior grau de epileptogenicidade.

SUBPROJETO II

EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA (EPC) ASSOCIADA A DISPLASIAS CORTICAIS: DELINEAMENTO DA SÍNDROME.

II.1 A questão em foco

Epilepsia partialis continua (EPC) é considerada uma forma de apresentação de crises parciais motoras, caracterizada por contrações musculares clônicas, regulares ou irregulares, envolvendo uma região limitada do corpo, persistindo por no mínimo 1 hora, e recorrendo a intervalos menores de 10 segundos^{95,178}. Na grande maioria dos casos, episódios de EPC duram de várias horas a vários dias ou semanas.

Muito embora o repertório etiológico de EPC seja nominalmente extenso^{8,9,178,190}, na prática um número reduzido de afecções é responsável pela maior parte dos casos. Em adultos, EPC geralmente resulta de infartos, hemorragias ou tumores no córtex rolândico ou peri-rolândico¹⁹⁰. Em crianças, muito embora estas mesmas entidades possam ocorrer, EPC sempre deve levantar a suspeita de encefalite crônica de Rasmussen^{8,9,132}.

Interessantemente, as principais séries de pacientes com EPC e alguns relatos de caso sugerem que um percentual significativo de pacientes *não tem diagnóstico etiológico definido*, seja por antedatarem o advento das técnicas de imagem por RM, seja por terem RM normal. Assim, a “causa” mais freqüente de EPC na série de 32 pacientes publicados por Thomas et al.¹⁹⁰ foi “indeterminada”, e nada menos do que 21 de 22 pacientes revisados por Bancaud et al.⁸ foram inicialmente considerados “sem etiologia definida”. Estes últimos autores subdividiram as EPCs em dois tipos, de acordo com uma série de características clínico-eletrencefalográficas. EPC tipo I caracterizava pacientes de todas as idades com crises exclusivamente parciais motoras ou secundariamente generalizadas, em geral com etiologia conhecida e sem que houvesse deterioração neurológica ao longo do tempo, exceto por discreta paresia nos segmentos afetados pelas crises repetidas. O EEG mostrava atividade epiléptica focal restrita à região rolândica afetada. EPC tipo II era sempre de início na infância (antes dos 10 anos de idade), havia sempre a coexistência com outros tipos de crises parciais ou generalizadas, e o estado neurológico e cognitivo dos pacientes deteriorava ao longo do tempo. O EEG mostrava lentificação dos ritmos de base e descargas multifocais em um ou ambos os hemisférios.

Nenhum paciente com este tipo II de EPC tinha etiologia inicialmente definida. Hoje está claro que vários (mas certamente não todos) pacientes com EPC tipo II têm encefalite crônica de Rasmussen⁹. Em revisão recente de conceitos, ainda relacionados a esta última série de pacientes, Bancaud et al.⁹ postulam que todos os 17 daqueles 22 pacientes que apresentavam EPC tipo II deveriam ter encefalite crônica de Rasmussen. Tal postulado, entretanto, não se baseou em atualização neuropatológica ou de neuroimagem daqueles

pacientes, mas sim na forma de evolução dos sintomas. Na verdade, estes autores propõem que EPC tipo II seja considerada sinônimo de encefalite crônica de Rasmussen⁹.

Em nenhum momento até 1991¹³⁷ fôra considerada a possibilidade de que EPC pudesse resultar de displasia cortical localizada no córtex rolândico ou peri-rolândico, e que muitos dos casos de EPC com neuroimagem sem etiologia definida pudessem, na verdade, dever-se a displasia cortical rolândica. Ao longo destes últimos 5 anos, todavia, alguns relatos de caso têm mostrado a relação entre EPC e displasia cortical rolândica^{67,68,104} muito embora alguns autores acreditem que a ocorrência de EPC neste contexto seja rara⁶⁸ e um livro texto sobre epilepsia publicado em 1995⁴⁸ não cite as displasias corticais como um dos grupos etiológicos associados a EPC..

Neste subprojeto foram estudados 117 pacientes, 78 com lesões displásicas e 39 com lesões não displásicas. Foram coletados dados quanto à ocorrência de EPC em pacientes com e sem lesões displásicas, e em subgrupos específicos de pacientes com lesões displásicas. Além disto, uma série de variáveis clínicas, eletrográficas, cirúrgicas e prognósticas foram comparadas entre pacientes com displasia cortical e episódios de EPC, pacientes com displasia cortical sem episódios de EPC, e pacientes com lesões não displásicas. Procurou-se, desta forma, definir a existência e delinear a síndrome de EPC associada a displasias corticais rolândicas ou peri-rolândicas.

II.2 Aspectos metodológicos e resultados obtidos

Para melhor delinear a síndrome de EPC associada a displasias corticais rolândicas, várias análises entre subgrupos específicos de pacientes foram realizadas.

(a) Para determinar a frequência com que EPC ocorre em pacientes com displasias corticais localizadas em geral, e se esta ocorrência é significativamente maior do que em pacientes com epilepsias associadas a outras lesões neocorticais, comparou-se a ocorrência de EPC em pacientes com lesões displásicas em geral versus pacientes com lesões extra-hipocampais não displásicas. Como neste grupo sem lesões displásicas estavam incluídos 2 pacientes com diagnóstico histologicamente confirmado de encefalite crônica de Rasmussen, as comparações foram realizadas incluindo-se e excluindo-se estes 2 pacientes do grupo controle. Isto porque a ocorrência de EPC em pacientes com encefalite crônica de Rasmussen é muito elevada, chegando a 56% dos casos¹³². Como era de se esperar, estes 2 pacientes tinham episódios de EPC. Quando ambos foram incluídos na comparação, a ocorrência de EPC em pacientes com displasias corticais em geral (20%) não diferiu significativamente da ocorrência em pacientes com lesões não displásicas (7,6%) ($p=0,06$). Entretanto, a remoção destes 2 pacientes produziu diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos (20% versus 2,5%) ($p=0,02$).

(b) Na mesma linha apontada pelo subprojeto I, decidiu-se testar a hipótese de que a alta ocorrência de EPC em pacientes com displasias corticais tomadas em conjunto não se

distribuíam homogeneamente entre as diversas formas histológicas. Para tal, comparou-se a ocorrência de EPC em pacientes com DCFTT/HMG, com aquela em pacientes com PMG/SCH e também em pacientes com lesões não-displásicas. Conforme se poderia prever a partir das diferenças nos indicadores de gravidade da epilepsia observados no subprojeto I, EPC em pacientes com displasias corticais praticamente se limita àqueles pacientes com DCFTT/HMG em comparação com pacientes que apresentam PMG/SCH. Estes últimos não diferiram do grupo de pacientes sem lesões displásicas. Quinze dos 16 pacientes (93%) com displasia cortical e episódios de EPC tinham DCFTT/HMG, enquanto apenas um dos 16 (7%) tinha EPC associada a PMG/SCH. Analisando-se ambos os grupos como um todo, 15 dos 54 pacientes (27%) com DCFTT/HMG mas somente um dos 24 (4%) com PMG/SCH apresentavam episódios de EPC. Esta associação é ainda mais significativa quando se leva em conta que a grande maioria dos pacientes com PMG/SCH tinha lesões rolândicas ou peri-rolândicas.

(c) Para definir-se quais variáveis clínicas associavam-se à ocorrência de EPC, comparou-se um grupo de pacientes com displasia cortical e EPC, um outro com displasia cortical *sem* EPC, e o grupo sem lesões displásicas. Esta análise mostrou que pacientes com displasias corticais e EPC apresentavam ocorrência significativamente maior de outros tipos de crises parciais motoras e de síndrome piramidal unilateral ao exame neurológico do que os pacientes dos outros 2 grupos. Além disto, pacientes com EPC tinham suas lesões displásicas mais frequentemente localizadas nas regiões peri-rolândicas. Apesar disto, é intrigante observar-se que 30 dos 62 pacientes com displasia cortical *mas sem EPC tinham lesões envolvendo as regiões peri-rolândicas*. Uma possibilidade que foi considerada e testada era de que este grupo estava “contaminado” por um contingente significativo de pacientes com PMG/SCH, com baixo potencial epileptogênico, conforme postulado a partir dos resultados do subprojeto I e da constatação da baixíssima ocorrência de EPC em pacientes com PMG/SCH.

(d) Na mesma linha do que foi exposto acima, visando definir de quais variáveis eletroencefalográficas correlacionavam-se com a ocorrência de EPC, os 3 grupos foram comparados em relação à existência de descargas epileptogênicas independentes no córtex rolândico ao EEG e ao ECoG, bem como em relação à existência de DEC-EEG e de DEC-ECoG. Pacientes com displasias corticais e EPC diferiam do grupo controle em relação à existência de descargas rolândicas independentes ao EEG e ao ECoG, bem como em relação à existência de DEC-ECoG. Além disto, no tocante à existência de DEC-EEG, os pacientes com displasias e EPC diferiam significativamente *inclusive* do grupo de pacientes com displasias corticais sem EPC.

(e) Por fim, separou-se apenas aqueles pacientes com DCFTT/HMG, que constituíam 93% do grupo de pacientes com displasias e EPC. Assim, depurou-se este grupo da presença de pacientes com PMG/SCH, que não têm ocorrência significativa de EPC.

Todas as variáveis clínicas e eletrográficas foram novamente comparadas nesta amostragem homogênea, e assim delineada a síndrome de EPC associada a displasias corticais rolândicas ou peri-rolândicas (do tipo DCFTT/HMG).

II.3 Análise dos resultados e relação com a literatura

II.3.1 Relevância das displasias corticais no diagnóstico diferencial de EPC

O aspecto inicial e talvez mais significativo dos resultados deste subprojeto II é que EPC ocorre frequentemente em pacientes com displasias corticais, acometendo entre 20 e 27% dos pacientes, de acordo com a inclusão ou não de pacientes com PMG/SCH na análise. Como formas variadas de displasia cortical são cada vez mais identificadas por exames de imagem e constituem etiologias cada vez mais prevalentes em séries de pacientes com epilepsias refratárias, é de se esperar que Centros especializados no atendimento de pacientes com epilepsia de difícil controle avaliem maior contingente de pacientes com EPC. Além disto, os resultados deste estudo sugerem que a etiologia 'displasia cortical' tem sido negligenciada como causa de EPC. Inclusive alguns autores⁶⁸ chegam a afirmar que esta é uma causa rara de EPC, embora algumas séries com poucos pacientes já sugerissem que o córtex rolândico é particularmente hiperexcitável nas displasias corticais^{80,102}. Existem, entretanto, algumas razões para o fato de a literatura não apontar de forma clara a relevância das displasias corticais no diagnóstico diferencial de EPC, assim como também existem lacunas nas séries de pacientes com EPC publicadas até o momento nas quais a etiologia displásica parece encaixar-se perfeitamente.

O primeiro aspecto que chama a atenção é que, a despeito de representar uma forma de epilepsia grave, existem poucas séries de pacientes com EPC na literatura. Excluindo-se as descrições originais da encefalite siberiana^{100,101,134} e os estudos especificamente sobre encefalite crônica de Rasmussen^{132,163}, foram localizadas apenas 5 séries originais com mais de 10 pacientes. Quatro foram revisadas^{8,9,47,190} e a quinta existe apenas na forma de tese.

O primeiro dos 4 estudos mencionados acima relata os dados de 32 pacientes com EPC avaliados na Mayo Clinic entre 1950 e 1973¹⁹⁰. Este período antecede o advento de técnicas modernas de neuroimagem. Embora o elenco de etiologias associado aos episódios de EPC incluísse eventos vasculares, neoplasias, encefalites, trauma e alterações metabólicas, a categoria etiológica isoladamente mais prevalente foi 'indeterminada' (9 dos 32 pacientes). Interessantemente, foram estes os pacientes que apresentaram os episódios de EPC mais prolongados (em um paciente durando 18 anos) e mais refratários ao tratamento antiepiléptico. Oito pacientes com causas conhecidas de EPC foram à autópsia, e em todos foram encontradas evidências de alterações vasculares ou neoplásicas agudas ou sub-agudas. Nenhum dos pacientes que foi à autópsia estava naquele subgrupo de etiologia

‘indeterminada’. É provável que muitos pacientes deste subgrupo de etiologia ‘indeterminada’ tivessem displasia cortical, cuja identificação não foi possível pela impossibilidade de realizar estudos de imagem mais acurados ou de avaliar o tecido cortical envolvido. Pelo menos um dos pacientes nesta situação apresentava um ECoG com descargas contínuas (DEC-ECoG) (Figura 1 na referência¹⁹⁰), absolutamente idênticas às encontradas nos pacientes com DCFTT/HMG apresentados nesta tese (Figura 14).

Outros 2 estudos relatando séries com mais de 10 pacientes selecionados em função de apresentarem episódios de EPC foram publicados por Bancaud et al.^{8,9}. O primeiro destes foi publicado em 1982⁸ e incluiu 23 pacientes com EPC (denominados pelos autores de síndrome de Kozhevnikov). Todos foram avaliados antes do advento dos modernos métodos de imagem, e *11 tinham uma etiologia específica, não progressiva, em geral inflamatória, vascular ou neoplásica*. Como nestes pacientes os episódios de EPC iniciavam em qualquer idade e eles tinham em comum uma etiologia conhecida (vascular, inflamatória ou neoplásica), raras crises além dos episódios de EPC, ausência de deterioração neurológica progressiva, EEG mostrando apenas descargas epileptógenas focais, os autores decidiram diferenciá-los de um outro grupo de pacientes com EPC, caracterizando-os como portadores de EPC tipo I. Denominaram, por outro lado, como portadores de EPC tipo II um outro subgrupo de 11 pacientes nos quais os episódios de EPC sempre se iniciavam antes dos 10 anos de idade, outros tipos de crises epiléticas além dos episódios de EPC estavam presentes, os abalos mioclônicos eram mais intensos e difusos em um hemicorpo, *a etiologia não era conhecida*, muitos pacientes apresentavam deterioração neurológica progressiva e o EEG mostrava descargas mais frequentes e difusas no hemisfério afetado, acompanhadas de lentificação dos ritmos de base. *Interessantemente, nestes pacientes com EPC tipo II, os autores descrevem a ocorrência frequente de descargas epileptógenas ‘ictais’ sub-clínicas ao EEG, idênticas às DEC-EEG relatadas na presente tese para pacientes com DCFTT/HMG.* (O 23º paciente não encaixava nesta classificação).

Três anos mais tarde, Bancaud et al.⁹ relataram uma nova série de 22 pacientes com EPC, agora já incluindo pacientes avaliados por tomografia computadorizada de crânio. Cinco foram classificados como tendo EPC tipo I, apesar da etiologia não ser conhecida em 4 destes. Os outros 17 foram classificados no subgrupo de EPC tipo II. Em nenhum deles uma etiologia específica foi definida, embora estudos de imagem mostrassem “ ... uma lesão focalizada em 2 casos, uma lesão unilateral extensa em 8 e lesões bilaterais ou difusas em 7 pacientes ...”. A frequência de crises e a duração dos episódios de EPC foi significativamente maior nos pacientes com EPC tipo II.

Em 1992, os mesmos autores⁹ revisaram os achados dos dois estudos anteriores à luz de novos dados, particularmente referentes à encefalite crônica de Rasmussen (um livro abrangente sobre esta síndrome fôra publicado em 1991⁶). Nesta revisão, os autores sugerem que EPC tipo II tem como substrato etiológico uma encefalite crônica, ou seja, correspondem a

encefalite crônica de Rasmussen. Esta, entretanto, foi uma revisão conceitual, que não envolveu uma reavaliação dos pacientes nem clínica, nem do ponto de vista de neuroimagem.

Provavelmente, muitos pacientes classificados por Bancaud et al.^{8,9} como tendo EPC tipo II e considerados portadores de encefalite crônica de Rasmussen tenham displasia cortical. Ambas entidades podem se associar à deterioração motora e cognitiva progressiva, ter múltiplos tipos de crises e apresentar DEC-EEG. É certamente improvável que, dada a raridade da síndrome de encefalite crônica de Rasmussen (48 pacientes identificados em mais de 3000 cirurgias para epilepsia entre 1930 e 1990 no MNI⁵⁶) todos os pacientes com EPC tipo II estudados consecutivamente por Bancaud et al.^{8,9} tivessem este diagnóstico, especialmente sem confirmação por métodos de imagem.

Entretanto, como foi visto nesta tese, apenas por volta de 40% dos pacientes com displasias corticais e EPC apresentam deterioração neurológica progressiva, o principal critério utilizado por Bancaud et al.^{8,9} para definir EPC tipo II. Assim, nem todos os pacientes com displasia cortical e EPC enquadram-se nesta categoria. Neste sentido, o quarto dos estudos referidos acima, relatando os resultados da análise de séries com número significativo de pacientes com EPC ajuda a definir a situação nosológica das displasias corticais no contexto desta classificação de EPC. Dulac et al. em 1983⁹ relataram 26 pacientes com EPC, alguns dos quais já haviam sido relatados por Bancaud et al.⁹. Quatro não foram classificados em tipos I ou II. Onze dos 22 restantes foram classificados com tendo EPC tipo I. Oito destes tiveram exames de imagem (tomografia computadorizada de crânio) alterados, um mostrando hematoma intracerebral e os outros 7 áreas de lesão cortical não progressivas em estudos subseqüentes. Sete dos 11 pacientes apresentaram status epilepticus neonatal antes dos episódios de EPC, e muitos tinham hemiparesia congênita não progressiva. Alguns destes possivelmente tinham displasias corticais não diagnosticadas. Os 11 pacientes restantes, classificados com tendo EPC tipo II, subdividiam-se em alguns com lesões progressivas nos exames de imagem, e outros com lesões não progressivas, a despeito de deterioração motora unilateral. Possivelmente os primeiros tinham encefalite crônica de Rasmussen e aqueles sem progressão tinham displasias corticais.

Pode-se chegar a 4 conclusões, tomando-se em conjunto os dados obtidos nos pacientes estudados na presente tese e aqueles relatados nestes estudos publicados na literatura: (i) displasias corticais devem ser consideradas uma das principais etiologias de EPC, especialmente quando exames de imagem foram normais, o que afastará outras causas estruturais óbvias, como alterações vasculares ou neoplásicas; (ii) a divisão proposta por Bancaud et al.^{8,9} não tem aplicação prática nesta era de estudos de neuroimagem avançados, em que a etiologia subjacente à EPC geralmente pode ser definida; (iii) um mesmo substrato etiológico - como as displasias corticais - pode apresentar-se como EPC tipo I ou tipo II, no que diz respeito à deterioração neurológica progressiva e idade de início, o que torna ainda mais inócua esta classificação. Duas pacientes com displasia cortical e EPC que apresentaram grave deterioração neurológica iniciaram suas crises e seus episódios de EPC após os 18 anos

de idade; e (iv) o principal diagnóstico diferencial em pacientes com EPC e ressonância magnética (RM) normal é entre displasia cortical invisível à RM e encefalite crônica de Rasmussen. A idade do paciente e o seguimento por exames de imagem geralmente define o diagnóstico em 6 a 24 meses, em função da atrofia progressiva observada na encefalite crônica de Rasmussen, a qual está ausente nas displasias corticais. Pacientes com encefalite crônica de Rasmussen raramente iniciam com a doença após os 14 anos de idade ¹³².

II.3.2 Características histológicas, clínicas, eletrográficas, de neuroimagem e cirúrgicas

Além de determinar a ocorrência de EPC associada a displasias corticais, este subprojeto procurou identificar um elenco de variáveis relacionadas a esta associação e, principalmente, definir até que ponto EPC no contexto de displasia cortical constitui-se numa síndrome epiléptica específica. Para tal, variáveis histológicas, clínicas, eletrográficas de neuroimagem e cirúrgicas foram comparadas entre o grupo de pacientes com displasia cortical e EPC (grupo I), com aquele composto por pacientes com displasia cortical *sem* EPC (grupo II) e também com o grupo de pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampais não displásicas (grupo III).

Do ponto de vista histológico, 27% dos 54 pacientes com DCFTT/HMG, mas somente 4% daqueles com PMG/SCH e 7,6% daqueles com lesões não-displásicas apresentavam episódios de EPC. Assim, fica nítido que não são todos os tipos de displasia cortical que associam-se com frequência a EPC, mas sim as DCFTT/HMG, as quais caracterizam-se histologicamente pela presença de neurônios displásicos acompanhados ou não por células em balão. Nos raros casos de EPC associada a displasias corticais relatados na literatura, as formas de displasia também eram ou DCFTT¹⁰⁴ ou HMG^{67,68}. Sendo a EPC uma forma de distúrbio epileptogênico associado a uma excitabilidade rolândica claramente aumentada⁷⁸, parece lógico que as formas de displasia cortical associadas a indicadores de maior gravidade da epilepsia sejam as mesmas associadas à EPC. É importante mencionar aqui que a maior ocorrência de EPC em pacientes com DCFTT/HMG comparados àqueles com PMG/SCH não pode ser atribuída à localização das lesões. Em 26 dos 54 pacientes (48%) com DCFTT/HMG e em 19 dos 24 (79%) com PMG/SCH as lesões envolviam a região rolândica. Assim, é mais provável que o menor grau de epileptogenicidade de lesões polimicrogálicas e esquizencefálicas determine que apenas raramente estas lesões acompanhem-se de EPC. Isto parece ser independentemente confirmado pela seguinte análise: 14 dos 26 pacientes (53%) com DCFTT/HMG nos quais a lesão envolvia a região rolândica tinham EPC, enquanto que apenas 1 dos 19 pacientes (5%) com PMG/SCH com lesão envolvendo o córtex rolândico tinham episódios de EPC. Quando se divide os pacientes com displasia cortical não pelo tipo histológico, mas de acordo com a presença ou não de episódios de EPC, observa-se que 86% dos pacientes com displasia cortical e EPC tinham lesões que envolviam o córtex rolândico.

Tal ocorrência foi significativamente maior do que os 49% de localização rolândica das lesões daqueles pacientes com displasia cortical sem EPC e com os 17% daqueles com lesões não displásicas.

Alterações eletrográficas variaram de forma significativa nos 3 grupos. Pacientes com displasia cortical e EPC apresentaram uma ocorrência significativamente maior de DEC-EEG, em comparação com os outros dois grupos. Além disto, pacientes do grupo I também apresentaram uma ocorrência significativamente maior de DEC-ECOG em comparação com os pacientes do grupo III. Tanto DEC-EEG quanto DEC-ECOG têm sido considerados indicadores de um grau elevado de epileptogenicidade, e parecem ocorrer de forma muito mais frequente em pacientes com displasias corticais do que em pacientes com outros tipos de lesões epileptogênicas neocorticais¹⁴⁸. Como visto no subprojeto I desta tese, os pacientes com displasia cortical que apresentam ocorrência significativamente elevada de DEC-EEG e DEC-ECOG são aqueles com DCFTT/HMG, os quais predominaram no grupo de pacientes com displasia cortical e EPC. De qualquer forma, os dados do presente estudo sugerem que pacientes com displasia cortical e EPC efetivamente têm um maior grau de epileptogenicidade, o que corrobora o estado de hiperexcitabilidade do córtex rolândico observado em pacientes com diversas formas de EPC^{26,201}.

Outros tipos de crises parciais motoras, com ou sem generalização secundária, ocorreram com maior frequência em pacientes com displasia cortical e EPC do que naqueles com displasia cortical sem EPC ou com lesões não displásicas. A associação destes outros tipos de crises em pacientes com EPC foi também mencionada por Schomer¹⁷⁸ e Thomas et al.¹⁹⁰, e possivelmente esteja relacionada à localização rolândica da área epileptogênica nestes pacientes. Esta mesma linha de raciocínio aplica-se à maior ocorrência de alterações motoras ao exame neurológico nos pacientes com displasia cortical e EPC comparados aos pacientes dos outros 2 grupos. Neste aspecto, deve-se diferenciar déficits motores relativamente fixos, não progressivos, ou apenas acentuados intermitentemente durante os episódios de EPC, daqueles déficits motores claramente progressivos. Sete dos 16 pacientes com displasia cortical e EPC apresentaram deterioração neurológica motora e cognitiva progressivas. Cinco destes tinham HMG, o que corrobora a inclusão desta forma de displasia como uma das etiologias das assim denominadas epilepsias catastróficas da infância^{27,181}. Mais intrigante foi a deterioração neurológica no contexto de EPC com duração de vários meses, em 2 mulheres jovens com displasias corticais invisíveis à RM¹⁸³. Além dos episódios de EPC virtualmente intratáveis, estas pacientes surpreendentemente apresentaram a recrudescência de EPC envolvendo o outro hemisfério (portanto originadas do outro córtex rolândico) alguns dias a alguns meses após a ressecção cirúrgica do córtex rolândico responsável pelos episódios iniciais de EPC. As crises motoras contínuas pós-operatórias eram praticamente uma imagem em espelho daquelas observadas no hemisfério contralateral antes da ressecção inicial e o EEG mostrava descargas nas regiões homólogas (simétricas) do outro hemisfério. Seguramente a identificação de pacientes com risco para tal evolução maligna contra-indicaria uma cirurgia

ressectiva no córtex rolândico, muito embora as alternativas terapêuticas sejam claramente limitadas. Embora as informações não sejam precisas, é possível que situações semelhantes tenham sido observadas por Bancaud et al.^{8,9} e por Thomas et al.¹⁹⁰. Estes 2 grupos de autores mencionaram resultados cirúrgicos pobres em vários pacientes com EPC, especialmente naqueles sem etiologia conhecida (muitos dos quais provavelmente tinham displasias corticais, conforme discutido acima).

Exceto pelas 2 pacientes relatadas acima, nos restantes 11 pacientes com displasia cortical e EPC que foram operados, a cirurgia foi indicada não pela EPC propriamente dita mas pela ocorrência de outras crises parciais refratárias. A ocorrência de episódios de EPC não teve um impacto negativo no resultado cirúrgico quanto ao controle das crises refratárias em geral. Sessenta e um por cento dos pacientes do grupo I, 45% daqueles do grupo II e 66% daqueles do grupo III obtiveram resultados cirúrgicos favoráveis quanto ao controle das crises. Em outras palavras, apesar da localização das lesões nos pacientes com displasia cortical e EPC ser predominantemente rolândica ou peri-rolândica, os resultados cirúrgicos obtidos foram similares àqueles observados nos pacientes com displasia cortical mas *sem* EPC e naqueles com lesões não displásicas (com uma ocorrência significativamente menor de lesões rolândicas). Como sabe-se que os resultados cirúrgicos em pacientes com displasia cortical correlacionam-se com a extensão da excisão da lesão estrutural^{85,138,147}, é natural que os bons resultados obtidos nos pacientes do grupo I fossem às custas de um maior índice de déficits motores pós-operatórios. Este efetivamente foi o caso em 7 dos 13 pacientes. Em 5 destes já havia hemiparesia congênita que vinha progressivamente piorando no contexto de HMG e epilepsia catastrófica da infância¹⁸¹. Nos outros 2, não restava outra alternativa, pois as pacientes (descritas acima) encontravam-se há meses sob tratamento intensivo em uso contínuo de pentobarbital endovenoso.

II.3.3 Delineamento da síndrome de EPC associada a displasias corticais

Tanto a magnitude da associação entre displasias corticais e EPC, quanto as diferenças clínicas, eletrográficas, de neuroimagem e cirúrgicas entre estes pacientes e outros com displasias corticais ou lesões não displásicas, porém sem EPC, justificam que se tente individualizar a síndrome de EPC associada a displasias corticais.

Pacientes com EPC e displasia cortical frequentemente apresentam outros tipos de crises parciais motoras, o exame neurológico indica uma síndrome piramidal unilateral e os exames de imagem mostram que a lesão envolve, ao menos parcialmente, o córtex rolândico ou peri-rolândico. Descargas epileptogênicas interictais intermitentes são registradas de forma independente nas regiões centrais de um hemisfério, e os EEGs quanto os ECoGs frequentemente mostram descargas contínuas seja durante seja fora dos episódios de EPC. Em aproximadamente 60% destes pacientes, resultados favoráveis são obtidos com o tratamento cirúrgico, muito embora acentuação do déficit motor ocorra em metade dos casos.

Análise histopatológica e de neuroimagem mostra que virtualmente todos os pacientes com displasias corticais e EPC apresentam DCFTT /HMG. Aqueles pacientes com HMG e com DCFTT invisíveis à RM têm maior propensão a episódios de EPC muito prolongados e deterioração neurológica progressiva. Não ocorre, entretanto, atrofia cortical progressiva como observada em pacientes com encefalite crônica de Rasmussen, os exames de imagem claramente diferenciam displasia cortical de lesões vasculares ou neoplásicas, e estudos metabólicos afastam distúrbios eletrolíticos ou mitocondriais. Além disto, no contexto de RM normal, e afastando-se distúrbios metabólicos, EPC provavelmente indique um diagnóstico de displasia cortical, eventualmente confirmado se houver excisão cirúrgica do tecido cortical epileptogênico^{36,104,183}. Este conjunto de dados sugere que EPC associada a displasia cortical rolândica possa ser vista como uma síndrome a ser individualizada, o que certamente facilitará sua suspeição e identificação.

Tendo em vista que as formas de displasia cortical relacionadas a EPC são quase que unicamente as DCFTT e as HMG, uma análise restrita apenas a pacientes com estas lesões pode permitir um refinamento sindrômico ainda maior. Comparando-se os 15 pacientes com DCFTT/HMG que tinham episódios de EPC com os 39 que não tinham, o quadro clínico da síndrome passa a caracterizar-se pela presença de outros tipos de crises parciais motoras, pela ocorrência de uma síndrome piramidal unilateral ao exame neurológico, pelo envolvimento do córtex rolândico pela lesão displásica aos exames de imagem, pela maior ocorrência de descargas epileptógenas independentes nas regiões centrais unilaterais ao EEG e por um maior risco de déficits motores pós-operatórios. Como a ocorrência de DEC-EEG e de DEC-ECOG é muito freqüente em pacientes com DCFTT/HMG^{72,148,151} e independe de haver ou não história de EPC, estas variáveis eletrográficas não diferenciaram os 2 grupos.

Independentemente deste delineamento sindrômico, esta tese objetiva chamar a atenção para a existência de uma associação entre DCFTT/HMG e EPC, a qual tem grande relevância clínica, mas não figura como tal na literatura especializada.

SUBPROJETO III

EVIDÊNCIAS DE DISFUNÇÃO CORTICAL LOCALIZADA NAS HETEROTOPIAS LAMINARES SUBCORTICAIS DIFUSAS ("SÍNDROME DO CÓRTEX DUPLO")(SCD)

III.1 A questão em foco

Mesmo a mais recente classificação das epilepsias e das síndromes epiléticas²⁹ não incorpora os grandes avanços nas correlações entre os achados clínico-eletrencefalográficos e as alterações estruturais e funcionais que caracterizam um grande número de formas de epilepsia. Na realidade, a aplicação das técnicas de imagem por RM ao estudo de pacientes com epilepsia estava apenas em seu início quando esta última classificação foi publicada. Da mesma forma, o refinamento adicional aportado por estudos de neuroimagem funcional, particularmente a tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT)^{107,119} e a tomografia por emissão de pósitrons (PET)¹¹⁶ não fazia parte do armamentário dos epileptologistas, até muito recentemente.

Assim, é justo imaginar-se que os avanços no conhecimento a respeito das relações entre as anormalidades clínicas, eletrográficas, estruturais e metabólicas nas epilepsias levará ao delineamento de uma classificação muito mais acurada, provavelmente de caráter subsindrômico. Este refinamento nosológico deverá trazer avanços efetivos nas formas de tratamento, reconhecendo, pela primeira vez, a relevância do substrato patológico e das modificações metabólicas na gênese das crises epiléticas. Muito provavelmente, tipos de epilepsia que pertencem a uma mesma subdivisão na classificação atual serão tratados de forma completamente distinta no futuro.

Ao longo deste processo, é natural que algumas simplificações possam ocorrer, e o objetivo deste subprojeto III é demonstrar, em uma síndrome específica, que as relações entre semiologia das crises, padrões eletrencefalográficos, neuroimagem estrutural e neuroimagem funcional tendem a ser complexas, e possivelmente incompatíveis com divisões até certo ponto didáticas como 'epilepsias parciais' versus 'epilepsias generalizadas'. Especificamente, este estudo aborda o espectro de manifestações focais ou regionais em uma síndrome associada a alterações patológicas difusas ou generalizadas - a SCD, ou heterotopia laminar subcortical difusa^{66,92,136,197}.

Na medida em que a literatura especializada nem cogita da possibilidade de que tais alterações difusas do córtex cerebral possam vir a ser compatíveis com tratamentos cirúrgicos focais^{115,147} a quantificação e o detalhamento das possíveis evidências de focalização das anormalidades epileptogênicas e funcionais na SCD pode ser considerado um primeiro passo na direção de uma modificação conceitual.

III.2 Análise dos resultados e relação com a literatura

O presente estudo mostra que entre dois terços e três quartos dos pacientes com SCD ou heterotopia laminar subcortical difusa apresentam alguma evidência de focalização a nível clínico, eletrográfico, ou de neuroimagem. Isto sugere que, a despeito da distribuição difusa da heterotopia na maioria dos pacientes, a neurobiologia da epileptogenicidade nesta síndrome contempla acentuações mais ou menos focais.

Sessenta e um por cento dos pacientes apresentavam um ou mais tipos de crises parciais, geralmente motoras, mas ocasionalmente sensoriais ou parciais complexas. Além disto, 67% dos pacientes apresentavam descargas epileptogênicas localizadas ao EEG. Como era de se esperar, estas duas variáveis clínico-eletrográficas associaram-se significativamente, ou seja, a ocorrência de uma variável prediz a outra.

As crises parciais e as descargas epileptogênicas focais certamente originam-se em regiões localizadas do córtex ou da banda heterotópica subcortical¹²⁸. A questão que se coloca é quais seriam os possíveis determinantes de graus variados de epileptogenicidade ao longo da heterotopia ou do córtex difusamente reduzido em sua densidade neuronal. Em outras palavras, por que algumas regiões de um córtex difusamente alterado seriam mais epileptogênicas do que os outros?

Uma possibilidade seria que as crises se originassem focalmente em áreas corticais excessivamente desprovidas de seu complemento neuronal pela persistência dos neurônios em situação heterotópica. Ou seja, de que as crises se originassem das regiões com lesão anatomicamente mais significativa. Embora atraente à primeira vista - até porque em muitos pacientes havia assimetrias na distribuição ântero-posterior e rostro-caudal da heterotopia - esta hipótese torna-se improvável na medida em que a maioria dos pacientes com crises parciais motoras apresentavam ou heterotopias difusas e simétricas, ou predomínio das heterotopias nas regiões posteriores (Tabela 5, *Apêndice II*). Por outro lado, uma paciente com crises de cegueira ictal tinha heterotopia difusa, com predomínio nas regiões anteriores (Tabela 5, *Apêndice II*).

Como a quase totalidade dos pacientes que apresentaram crises parciais também tinham crises generalizadas, seja tônico-clônicas ou 'drop attacks', uma possibilidade alternativa é que a gravidade da heterotopia pudesse ser o fator determinante na ocorrência de múltiplos tipos de crises. Em outras palavras, poderia-se hipotetizar que quanto mais extensa a heterotopia maior a ocorrência de múltiplos tipos de crises, aí incluídas as crises parciais. Entretanto, o fato de não ter havido associação significativa entre o índice de heterotopia - o qual espelha a gravidade da malformação - e a ocorrência de crises parciais ou generalizadas sugere que a gravidade da alteração não é o fator determinante das anormalidades clínico-eletrográficas focais.

A ocorrência de crises parciais e de descargas epileptogênicas focalizadas em pacientes com a SCD já foi mencionada em relatos de casos^{76,90} e em séries com número

limitado de pacientes¹³⁶, mas uma análise sistemática destas alterações não havia ainda sido relatada. Na realidade, os 21 pacientes analisados nesta tese constituem a segunda maior série de pacientes com SCD. Esta é uma entidade relativamente rara, cuja identificação 'in vivo' somente tem sido possível desde o advento da RM.

Com o objetivo de correlacionar a severidade da heterotopia com variáveis clínicas e cognitivas, Barkovitch et al.¹⁷ estudaram 27 pacientes com SCD recrutados em vários Centros. Em contraste com a série de pacientes apresentada nesta tese, estes autores identificaram uma associação entre a espessura da heterotopia - mensurada diretamente dos filmes radiológicos - e a presença de retardo mental, atraso na aquisição de funções motoras e gravidade da epilepsia. Quatorze dos 25 pacientes (56%) com epilepsia tinham crises parciais, e 7 dos 13 (53%) nos quais EEGs estavam disponíveis para revisão tinham descargas focais, em geral nas regiões frontais ou temporais.

Estudos de SPECT na SCD são ainda incipientes, e encontramos apenas um relato de caso¹¹⁹ no qual a paciente, apesar de apresentar uma heterotopia difusa, tinha um hipometabolismo temporal unilateral, coincidente com a distribuição das descargas interictais e com a semiologia de crises parciais complexas. A análise dos SPECTs interictais dos 8 pacientes com SCD estudados por este método no presente trabalho corroborou a existência de acentuação focal da disfunção cortical nesta síndrome. Seis dos 8 pacientes (75%) apresentavam áreas focais ou regionais de hipoperfusão cortical, apesar de heterotopias difusas e simétricas (Figuras 20 e 21). Cinco destes 6 pacientes tinham crises parciais e/ou descargas epileptogênicas focais ao EEG. Apenas em 2 dos 8 pacientes examinados o SPECT foi normal. Hipoperfusão difusa não foi observada em nenhum paciente.

Uma das formas de apresentação de pacientes com SCD é um quadro clínico-eletrográfico compatível com síndrome de Lennox-Gastaut, o que foi observado em 7 dos 21 pacientes (33%) estudados aqui (Tabela 5, *Apêndice II*). Eles apresentavam algum tipo de crises primariamente generalizadas, usualmente 'drop attacks', retardo mental e complexos ponta-onda a menos de 2,5 Hz, generalizados, sincrônicos. Seis destes 7 pacientes tinham também crises parciais ou descargas epileptogênicas generalizadas.

Pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut associada a SCD foram relatados por vários autores^{11,76,90,136,144,167}, e a ocorrência de alterações clínico-eletrográficas localizadas em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut é bem conhecida⁴⁸, e achados similares em pacientes com espasmos infantis têm sido relatados mais recentemente²⁷. É interessante notar que a SCD pode se associar a estas 2 síndromes epiléticas¹³⁶.

Os dados deste subprojeto III permitem que se coloque em cheque a própria existência de síndromes epiléticas generalizadas secundárias (sintomáticas), dentro de uma concepção maniqueísta de crises e de descargas epileptogênicas exclusivamente generalizadas. É provável que a maioria das lesões corticais difusas, associadas independentemente da etiologia¹² associem-se a quadros clínico-eletrográficos mistos. A tarefa à frente seria então

definir quais os substratos responsáveis pela epileptogenicidade diferenciada de regiões corticais específicas, que são partes de lesões mais extensas.

O estudo das displasias corticais difusas ou generalizadas, em especial da SCD, ganhou impulso recentemente, com a proposição de que esta síndrome parece ter uma transmissão familiar ligada ao cromossomo X ⁴¹. Apesar de 3 dos nossos 21 pacientes serem do sexo masculino, constituindo 14% da amostra, apenas 3 dos 57 pacientes publicados até agora na literatura são do sexo masculino⁴¹. Todos os 10 pacientes que constituíam nossa caufística inicial, publicada em 1991¹³⁶, por exemplo, eram do sexo feminino. Em um relato altamente ilustrativo destes aspectos genéticos, Pinard et al.¹⁵⁴ descreveram 2 famílias nas quais mãe e filhas mulheres tinham SCD, enquanto os filhos homens tinham lissencefalia. Apesar de lissencefalia, paquigiria difusa e SCD possivelmente representarem um contínuum anátomo-clínico¹⁴⁴, é provável que as formas mais leves acometam os indivíduos do sexo feminino, enquanto os pacientes do sexo masculino são preferencialmente acometidos das formas mais graves de displasia cortical difusa. Estas últimas podem, ocasionalmente, ser incompatíveis com nascimentos viáveis. Além do crescente interesse na SCD pelas características de transmissão descritas acima, esperamos que os achados do presente estudo, de que alterações epiletogênicas localizadas são mais a regra do que a exceção, também promovam o interesse no estudo desta entidade. A limitação de alternativas terapêuticas clínicas e cirúrgicas para aqueles pacientes com crises refratárias, os quais apresentam resposta muito pobre à calosotomia^{115,136,143}, coloca um desafio prático. A modificação conceitual que estes dados sugerem pode apresentar ramificações para a abordagem de outras síndromes epiléticas e, eventualmente, contribuir para uma nova classificação das epilepsias.

IV. PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO DAS DISPLASIAS CORTICAIS COM BASE EM MECANISMOS FISIOPATOGÊNICOS, ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS E ACHADOS DE NEUROIMAGEM

IV.1 A questão em foco

O crescente interesse pelas desordens do desenvolvimento cortical (displasias corticais) tem exposto a falta de uma classificação para estas desordens que faça sentido do ponto de vista anatômico, histopatológico, patogenético e clínico. Esta situação fica ainda mais clara à medida em que se acumulam evidências de que sob a égide do termo 'displasia cortical' encontra-se uma série de distúrbios com diferentes quadros histopatológicos, fisiopatogênicos e, não surpreendentemente, clínicos. Além disto, o termo 'desordem da migração neuronal' não faz justiça aos outros mecanismos que operam na gênese de muitas destas lesões.

O interesse renovado por estes distúrbios do desenvolvimento cortical advém de 3 fontes principais. Em primeiro lugar, pelo fato destas alterações poderem ser identificadas *'in vivo'* na maior parte dos casos por RM. Em segundo lugar, porque tem ficado cada vez mais claro que um percentual significativo dos pacientes com estas lesões tem epilepsia, a qual é freqüentemente refratária ao tratamento com fármacos antiepilépticos. Finalmente, estas observações clínicas têm sido acompanhadas pelo desenvolvimento de elegantes técnicas experimentais para estudar os passos sequenciais da formação do córtex cerebral em mamíferos^{135,160,161,184}.

Desenvolvimentos adicionais em cada uma destas áreas tem trazido à tona interações clinico-anatômico-patogenéticas, que deverão constituir as bases para o delineamento de uma classificação mais adequada ao clínico.

A maior disponibilidade de exames por RM tem demonstrado a existência de uma grande variedade anatômica de alterações do desenvolvimento cortical^{10,110,139,145}. Elas diferem, entretanto, quanto (i) às características tissulares de alteração de sinal à ressonância, (ii) à presença de evidências sugestivas da ocorrência de perda de substância cortical (atrofia) na origem do distúrbio, e (iii) na distribuição anatômica. As classificações tradicionais^{110,139,149} das alterações do desenvolvimento cortical com base fundamentalmente na localização anatômica, entretanto, não têm resultado em muita utilidade clínica.

A necessidade de uma classificação clinicamente útil é ainda mais premente, uma vez que a combinação de achados de neuroimagem e observações clínicas enfatizaram o fato de que muitos pacientes epiléticos previamente classificados como tendo epilepsias criptogênicas ou idiopáticas, na realidade têm lesões displásicas^{5,139}. Seria correto afirmar que esta constatação possivelmente seja um dos fatos mais significativo em termos de etiologia das epilepsias antes de compreendermos os mecanismos moleculares subjacentes à epilepsia e possamos, então, delinear uma classificação com base molecular.

Desordens do desenvolvimento cortical possivelmente representem 10 a 20% das epilepsias mais severas^{23,93,108,147,196}, as quais têm sido estudadas de forma mais detalhada com vistas ao tratamento cirúrgico^{85,133,150}. Esta relevância clínica tem servido de incentivo aos pesquisadores básicos e o conhecimento dos mecanismos de proliferação, diferenciação, migração e seleção neuronal(ais) tem aumentado constantemente nos últimos anos. Manipulações experimentais destes mecanismos têm sido realizadas, e múltiplas formas de anormalidades corticais têm sido reproduzidas em preparações experimentais, particularmente polimicrogiria (PMG) e microdisgenesias^{51,59,60,73,91,126,174}. Estes estudos têm avançado o conhecimento a respeito dos possíveis mecanismos patogênicos destas malformações corticais e contribuído para o ponto de vista de que as displasias corticais são, na verdade, um grupo de distúrbios heterogêneos. O denominador comum é provavelmente apenas o fato de que todas as alterações representam, de alguma forma, anormalidades da formação do córtex cerebral.

Antes de formalizar uma proposta para classificação, seria importante avançar no conceito de que distúrbios do desenvolvimento cortical devem ser vistos não apenas como alterações anatômicas macroscópicas ou microscópicas da arquitetura cortical, mas também como englobando desordens do desenvolvimento e diferenciação das células que vão povoar o córtex.

Embora isto possa parecer óbvio à primeira vista, considerar todas as anormalidades corticais como uma única entidade negligencia o fato de que uma determinada alteração do desenvolvimento cortical pode ser composta por células neurogliais com características histológicas muito variáveis. Estas células podem ser totalmente normais, apenas que posicionadas em situação heterotópica, podem ter um fenótipo de neuroblastos imaturos ou serem, efetivamente, grosseiramente anormais. Nesta última categoria incluem-se os neurônios displásicos e as células em balão. A classificação a ser proposta leva em conta a premissa de que as manifestações clínico-eletrográficas do quadro epilético tendem a variar em natureza e severidade de acordo com o padrão histológico da displasia, e que isto deve ser integrado com os aspectos de localização e extensão anatômica.

IV. 2 Bases celulares e fisiopatogênicas

A classificação a ser proposta leva em conta que o desenvolvimento cortical pode ser alterado por anormalidades na diferenciação neuronoglia, no desenvolvimento celular e na migração neuronal. Entidades caracterizadas predominante ou exclusivamente por alterações da migração neuronal geralmente não apresentam elementos celulares excessivamente anormais. A característica mais importante deste tipo de alteração é um distúrbio da arquitetura cortical. Mecanismos que interferem com a correta migração de neuroblastos entre a matriz germinativa periventricular - onde são gerados - e sua posição final no cortex em formação leva ao que deveria ser chamado *distúrbios da migração neuronal*. Estudos de imagem

ou análise de tecido excisado cirurgicamente mostra conglomerados ('clusters') de células em posições heterotópicas, localizados seja na substância branca do centrum semi-ovale, seja ao longo do epêndima ventricular, ou ainda intracorticalmente (microdisgenesias). Estes neurônios, entretanto, são *normais ou, no máximo, apenas imaturos*, com orientações variáveis de seus dendritos e axônios^{14,65,66,84,86,83,155}. Além disto, estes estudos também mostram anormalidades do padrão girial, uma vez que este parece ser dependente de um complemento adequado e de uma correta posição das células no córtex 169.

De acordo com o momento em que ocorrer a interferência com o processo migratório, e também de acordo com a severidade e a extensão anatômica do insulto, encontrar-se-á formas diferentes de anormalidade. a característica chave aqui são as heterotopias neuronais, ou seja, células originalmente destinadas ao córtex cerebral permanecendo fora do córtex ou fora de sua correta posição no córtex.

Uma vez que a maioria dos neuroblastos migram para o córtex em formação através de fibras gliais radiais, é provável que o tipo, a localização e a severidade das alterações da migração neuronal dependa da severidade e do momento em que ocorre o insulto ou a interferência patológica com as fibras gliais ou com as interações entre os neuroblastos em processo migratório e suas fibras gliais correspondentes.

Um aspecto adicional a ser levado em conta nestas displasias decorrentes fundamentalmente da interferência com processos migratórios é que seja qual for o tipo de insulto - inflamatório, isquêmico, radioativo, descontrolo da programação genética, etc. - não ocorre destruição significativa no telencéfalo. Em outras palavras, o insulto acomete às fibras e sua interação com os neuroblastos, mas não provoca solução de continuidade nos limites externos do telencéfalo (córtex em formação).

Contrastando de certa forma com os distúrbios primários da migração neuronal vistos acima, algumas regiões do córtex em formação podem sofrer insultos destrutivos, em geral de origem vascular^{18,121} ou inflamatória¹⁵, que provocam solução de continuidade no alinhamento externo do telencéfalo. Neuroblastos migrando subsequenteiramente deverão ultrapassar a zona onde ocorreu o inslto (necrose) para atingir sua posição definitiva no córtex. Esta situação freqüentemente leva a um rearranjo da microarquitetura cortical, com um acúmulo desordenado de células nas camadas mais superficiais. Isto leva a uma configuração girial do tipo polimicrogiria (PMG). Quando o insulto for de severidade suficiente para interferir com a viabilidade de toda a espessura da parede de uma determinada região do telencéfalo, obsevaremos a formação de fendas ligando a superfície pial ao epêndima ventricular, características da esquizecefalia (SCH). O revestimento destas fendas esquizecefálicas caracteriza-se, usualmente, por córtex polimicrogírico.

Os neurônios que constituem estas alterações polimicrogíricas ou esquizecefálicas variam em grau de maturação, mas neurônios displásicos e células em balão, como os vistos na DCFTT ou na HMG, geralmente não ocorrem nestas lesões^{63,65,66,84,131,170}.

O mecanismo fisiopatogênico subjacente à PMG ou à SCH parece ser rearranjo cortical em decorrência de migração neuroblástica que persiste após a necrose laminar cortical. Uma série de estudos experimentais fornece importante suporte à esta hipótese^{50,51,59,60,66}. Deve-se notar, entretanto, que nem todos os autores concordam com este mecanismo de formação do córtex anormal na PMG e na SCH. Yakovlev e Wadsworth²⁰³ por exemplo, sustentam que a SCH são verdadeiras malformações corticais decorrentes de agenesia de porções do telencéfalo, e não eventos destrutivos. A favor desta hipótese estão casos em que SCH ou PMG ocorrem em mais de um membro da mesma família². A existência de transmissão familiar pode sugerir um mecanismo alternativo para a fisiopatogênese destas lesões, de natureza não esclarecida. de qualquer forma, a ocorrência de casos familiares torna menos provável uma fisiopatogenia destrutiva.

Ao longo do processo de proliferação celular, após as divisões mitóticas na matriz germinativa, as células passam por um processo de diferenciação entre linhagem neuronal e linhagem glial e, a partir disto, iniciam um processo de desenvolvimento em direção ao fenótipo adulto, tanto em termos de volume celular quanto de padrão dendro-axonal^{127,175}. Um grupo muito significativo de anormalidades do desenvolvimento cortical é composto por lesões mais ou menos localizadas, nas quais a característica fundamental é a presença de células indiferenciadas ou grosseiramente anormais do ponto de vista citoesquelético^{49,35,171,172}. Muito embora a microarquitetura cortical também esteja alterada, incluindo eventualmente as grosseiras alterações da hemimegalencefalia, a característica mais marcante é a presença destas células anormais. Aqui nós estamos lidando não apenas com alterações da formação do córtex cerebral no sentido macroscópico, mas também com *aberrações do desenvolvimento das células que formam o córtex*. Estas células apresentam-se na forma de neurônios displásicos e células em balão, cujas características já foram amplamente discutidas nesta tese. *Postulamos ser a presença destas células a característica fundamental deste subgrupo de alterações do desenvolvimento.*

Conforme mencionado anteriormente, estas lesões têm características de imagem distintas e apresentam-se com formas clínicas relativamente específicas, o que as diferencia das outras formas de displasia cortical. Parte da confusão na literatura deriva do fato de que lesões constituídas por estas células são geralmente denominadas displasia cortical focal (aqui o termo focal é usado apenas com o intuito de diferenciar estas lesões das formas difusas de displasia cortical, sem implicar qualquer conotação histológica). Entretanto, os padrões histopatológicos e as manifestações clínicas, e os mecanismos fisiopatogênicos são distintos. Seja qual for o mecanismo subjacente a estas lesões com células aberrantes, parece claro que ele tem menos a ver com interferências às fibras gliais radiais ou à interação neuroblastos-FGR e muito mais a ver com o desenvolvimento celular *per se*. Um aspecto adicional que corrobora esta última afirmação é o fato de que a grande maioria das lesões focais com neurônios displásicos ou células em balão - as displasias corticais focais tipo Taylor (DCFTT) - situam-

se intracorticalmente, sugerindo que a migração até o córtex completou-se a contento. A distribuição intracortical destas células, porém, é extremamente anormal, desorganizando completamente a citoarquitetura¹⁸⁹.

Como formas familiares são observadas em virtualmente todos os tipos de displasias corticais^{3,38,41,62,87,89, 111,125} - com a possível exceção das formas com células em balão ou neurônios displásicos - seria talvez mais adequado sugerir que insultos de natureza puramente ambiental (adquiridos) ou facilitados por predisposição genética (hipoplasias vasculares, por exemplo), levam a interrupções primárias do processo de migração neuroblástica (cujo produto serão as heterotopias), *ou* a eventos que destroem parcial ou totalmente os limites externos do telencéfalo e promovem rearranjo secundário pós-migracional, como sugerido para PMG e SCH.

IV.3 Proposta de uma classificação das displasias corticais

A proposta a seguir tem por base e motivação a necessidade que observamos de se englobar as dimensões histopatológica, fisiopatogênica e clínica em uma única classificação de displasias corticais. Como qualquer proposta de classificação, a eventual aceitação se encontra na dependência de sua utilidade prática. Esta última, por sua vez, depende do quanto a classificação acomoda as diversas formas da entidade e o quanto estas formas são suficientemente distintas a ponto de que aspectos clínicos, eletrográficos e prognósticos diferenciados possam ser antecipados.

IV.3.1 Distúrbios primários da migração neuronal

Mecanismo proposto: Interferência localizada ou difusa, precoce ou tardia, com as relações entre os neuroblastos em jornada migratória e as fibras gliais radiais^{89,144,155,160,161,185,187}. Foram descritas formas familiares^{38,89,154}, relação com exposição a elementos radioativos¹⁷⁹, além de inequívocas associações com hipoplasias arteriais e hipoplasia nos territórios cerebrais correspondentes¹⁶⁶. (Também, Battaglia et al. em comunicação pessoal). Podem ocorrer ao longo de todo o período gestacional, a partir da sexta ou sétima semanas, quando inicia-se o processo de migração neuroblástica. Quanto mais precoce o insulto, maior a quantidade de neurônios em situação heterotópica e menor o complemento neuronal da região cortical correspondente.

Alterações histopatológicas mais características (Figura 10): Presença de neurônios normais ou imaturos (estes com maior volume) em situação heterotópica. A imaturidade neuronal frequentemente decorre da impossibilidade do neurônio concretizar conexões sinápticas adequadas. Ausência de neurônios displásicos e de células em balão.

Gravidade do quadro clínico-eletrográfico: Estará na dependência da precocidade e da extensão espacial da acometimento. Os pacientes podem ser desde assintomático^{83,97}, apresentarem discretos déficit cognitivos⁷⁰, manifestarem crises epiléticas controláveis pela medicação⁴², ou terem epilepsia com crises refratárias, acompanhadas ou não por déficits motores ou cognitivos⁴². (Também, Battaglia et al., comunicação pessoal). Status epilepticus é muito raro⁴². Não ocorrem descargas epileptogênicas contínuas ao EEG ou ao EcoG (DEC-EEG, DEC-ECoG).

Característica aos estudos por ressonância magnética (RM) (Figuras 9, 15, 20 e 22): Padrão giral no córtex suprajacente à heterotopia varia na dependência da extensão e gravidade do acometimento. Exceto nas microdisgenesias, observa-se substância cinzenta isointensa com o córtex, em situação heterotópica. Extensão variável.

Formas anatômicas (podem ser localizadas, bilaterais ou difusas):

- microdisgenesias leptomeníngeas
- microdisgenesias intracorticais
- microdisgenesias subcorticais
- heterotopias nodulares subcorticais
- heterotopias nodulares peri-ventriculares
- heterotopias laminares subcorticais
- heterotopias laminares peri-ventriculares
- paquigiria
- lissencefalia

IV.3.2 Distúrbios da migração neuronal secundários a insultos destrutivos, com solução de continuidade do telencéfalo

Mecanismo proposto: Necrose laminar intracortical localizada ou difusa, podendo estender-se a profundidades variáveis na parede do telencéfalo, e geralmente acomete os territórios terminais de irrigação arterial^{18,57,121}. Rearranjo arquitetônico cortical desencadeado pela necessidade de acomodação das ondas migratórias pós-insulto ou dos neurônios que já estavam no córtex. O insulto pode ocorrer nas fases finais do processo de migração (a partir da 16 semana) ou no período pós-migracional.

Alterações histopatológicas mais características: Neurônios normais ou imaturos, com distribuição desordenada. Perda da organização colunar e laminar do córtex, embora a coexistência de áreas de gliose e despopulação neuronal intracortical possam, ocasionalmente,

apresentar uma configuração em 4 camadas, conforme descrito na revisão da literatura. Na vasta maioria dos casos não existem neurônios displásicos ou células em balão^{57,63,66,84,170}.

Gravidade do quadro clínico-eletrográfico: Depende da extensão anatômica. Epilepsia com crises parciais ou generalizadas refratárias ocorre em 50 a 70% dos casos. Quadros deficitários motores ocorrem de acordo com a localização das lesões^{13,16,45,105}. Status epilepticus e DEC-EEG/DEC-EECoG ocorrem apenas raramente.

Características aos estudos por RM (Figuras 1, 2 e 18): Áreas de perda tissular estão frequentemente presentes, podendo aparecer como zonas de atrofia focal e chegando até fendas esquizecefálicas. Os polimicrogiros podem ou não ser visualizáveis como tal, e virtualmente não há aumento de sinal nos regimes ponderados em T2 ou densidade de prótons.

Formas anatômicas:

- polimicrogurias, uni ou bilaterais; quando bilaterais, simétricas ou assimétricas;
- esquizecefalias, uni ou bilaterais;
- polimicrogria e esquizecefalia, em geral simétricas, porém em hemisférios opostos^{13,16}

IV.3.3 Distúrbios primariamente do desenvolvimento celular

Mecanismo proposto: Heteroploidia neuronal, com aumento do conteúdo celular de DNA e RNA, aumento do volume nuclear e nucleolar. Alteração na programação genética do controle sobre a produção dos neurofilamentos, levando a anormalidades citoesqueléticas. Interferência primária com a diferenciação neuronoglia, precoce no período embrionário. Em resumo, alterações primárias da *formação das células*.

Alterações histopatológicas mais características (Figuras 3 e 4): Neurônios displásicos e células em balão. Com métodos específicos de exame histológico⁴⁹, observa-se que estas células apresentam uma arborização dendrítica muito complexa, citomegalia e inclusões citoplasmáticas de neurofilamentos. As células em balão têm características de citomegalia, são ocasionalmente binucleadas ou tem núcleos dismórficos além de apresentarem citoplasma intensamente eosinofílico. Imunohistoquimicamente, são frequentemente reativas tanto à sinaptofisina quanto à GFAP. Além das alterações primariamente celulares, a arquitetura cortical também encontra-se desorganizada, com perda do padrão em camadas e colunas.

Nos pacientes com hemimegalencefalia (HMG) (ver abaixo), observa-se a associação das alterações descritas acima com a presença de neurônios heterotópicos na substância branca, difusamente.

Gravidade do quadro clínico-eletrográfico: Frequentemente associados à epilepsia de difícil controle, com ocorrência de status epilepticus ou epilepsia partialis continua em até 30% dos casos. DEC-EEG e DEC- ECoG em mais da metade dos pacientes.

Características aos estudos por RM (Figuras 5, 6, 7 e 8): Na DCFTT, alterações focais: borramento da transição córtico-subcortical, aumento da espessura da substância cinzenta cortical em relação à substância branca subjacente, anormalidades do padrão giral, e, em 30% dos casos, aumento de sinal imediatamente subcortical em imagens ponderadas em T2 e densidade de prótons. Algumas vezes a RM é normal. Na HMG: Além das alterações acima, aumento assimétrico do volume de um hemisfério, dilatação do ventrículo lateral ipsilateral e áreas de heterotopia nodular subcortical e paquigiria ocasionalmente associadas. Algumas vezes, observa-se um sinal isointenso com a substância cinzenta cortical porém distribuído difusamente pela substância branca. Isto correlaciona-se com a presença difusa de neurônios em situação heterotópica.

Formas anatômicas:

- displasia cortical focal tipo Taylor (DCFTT);
- hemimegalencefalia (HMG);

IV.3.4 Formas mistas

Uma classificação que almeja incorporar as características anatômicas, histopatológicas e fisiopatogênicas das displasias corticais deve considerar a existência de formas mistas. a própria existência de formas mistas de displasia cortical atesta o quanto ainda há para ser investigado e aprendido a respeito destas entidades. Não consideramos formas mistas a associação de alterações anatômicas distintas, porém com características histopatológicas e mecanismos fisiopatogênicos similares. Por exemplo, não consideramos formas mistas a associação de PMG e SCH, de paquigiria e heterotopia laminar subcortical ou de DCFTT e HMG. Nosso critério para incluir uma determinada associação de alterações displásicas sob a égide de formas mistas determina a necessidade de que alterações histopatológicas distintas, por sua vez decorrentes de mecanismos fisiopatogênicos diferentes, associem-se no mesmo paciente.

Uma forma mista de displasia cortical foi descrita pela primeira vez nesta tese. Trata-se da presença de neurônios displásicos e de células em balão - características sugestivas de

alterações primariamente do desenvolvimento cortical, ocorrendo precocemente no período embrionário - em 2 pacientes com PMG/SCH, as quais são formas de displasia provavelmente associadas a mecanismos destrutivos que ocorrem bem mais tardiamente. Outras formas de displasias corticais mistas conforme o critério proposto acima, que têm sido relatadas na literatura, incluem a associação de uma forma de polimicrogyria sem organização em camadas ('unlayered polymicrogyria') com heterotopias nodulares periventriculares⁵⁷, e as associações descritas por Prayson et al.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ entre DCFTT e tumores. Os tumores que têm sido encontrados em associação com DCFTT são o tumor neuroepitelial disembrionoplástico ('DNT') e os gangliogliomas. Ambos apresentam elementos celulares de volume aumentado, multinucleados, em arranjos atípicos, e o DNT caracteriza-se, ainda, por elementos celulares similares a oligodendrócitos, porém com características imunohistoquímicas tanto de glia quanto de neurônios³¹.

Por fim, algumas síndromes neurológicas decorrentes de alterações cromossômicas ou bioquímicas bem definidas, como a síndrome de Zellweger⁵⁵, apresentam quadros histopatológicos e anatômicos que podem ser classificados como formas mistas de displasia cortical.

Para encerrar, deve ser enfatizado que a base principal para a classificação das lesões displásicas proposta aqui advém dos achados deste trabalho, que mostram haver uma lógica clínico-eletrográfica, e possivelmente prognóstica, na divisão das displasias corticais de acordo não apenas com a anatomia, mas também e principalmente de acordo com as características histopatológicas e fisiopatogênicas. Esta classificação ganhará em relevância se futuros estudos mostrarem facetas adicionais das relações entre as características das lesões displásicas e seu quadro clínico.

VI Conclusões

Os resultados do presente trabalho permitiram as seguintes conclusões:

1. Padrões histopatológicos e mecanismos fisiopatogênicos distintos associam-se a graus diferentes de gravidade da epilepsia em pacientes com displasias corticais. Pacientes com displasia cortical focal tipo Taylor (DCFTT) ou hemimegalencefalia (HMG) associam-se a indicadores de maior gravidade da epilepsia quando comparados a pacientes com polimicrogiria (PMG) ou esquizefalia (SCH).

2. Epilepsia partialis continua (EPC) ocorre em um percentual elevado de pacientes com DCFTT ou HMG, mas raramente associa-se à PMG, SCH ou a lesões extra-hipocampais não displásicas, com exceção da encefalite crônica de Rasmussen.

3. Outros tipos de crises parciais motoras, síndrome piramidal unilateral ao exame neurológico, envolvimento do córtex rolândico pela lesão estrutural, descargas epileptogênicas intermitentes envolvendo o córtex rolândico tanto ao EEG de escalpo quanto ao ECoG e descargas epileptógenas contínuas ao EEG (DEC - EEG) foram observados de forma significativamente mais freqüente em pacientes com displasia cortical e EPC, quando comparados a pacientes com displasia cortical *sem* EPC e a pacientes com lesões extra-hipocampais não displásicas.

4. EPC associada a displasias corticais pode iniciar antes ou após os 10 anos de idade, acompanhar-se ou não de deterioração neurológica progressiva e a ressonância magnética (RM) pode ou não mostrar a lesão displásica.

5. As características histológicas, clínicas, eletrográficas e de neuroimagem sumarizadas nos itens 2, 3 e 4 acima, permitem que se delineie a síndrome de EPC associada a displasias corticais.

6. Entre 60 e 75% dos pacientes com a “síndrome do córtex duplo” (SCD) apresentam evidências clínicas, eletrográficas ou de neuroimagem que sugerem acentuação focal ou regional da disfunção cortical epileptogênica. Este achado permite uma modificação conceitual no tocante a esta forma difusa de displasia cortical.

7. A demonstração de que os padrões histológicos e os prováveis mecanismos fisiopatogênicos podem ser relevantes para a determinação das características e da gravidade da epilepsia indica a necessidade de uma classificação das displasias corticais que separe as diversas formas de acordo com aspectos anatômicos, histopatológicos, fisiopatogênicos e clínicos.

8. Uma nova classificação das displasias corticais em (i) distúrbios primariamente da migração neuronal; (ii) distúrbios da migração neuronal secundários a insultos destrutivos; (iii) distúrbios primariamente do desenvolvimento das células corticais; e (iv) formas mistas, pôde então ser proposta.

VII Resumo

O advento de modernas técnicas de neuroimagem, particularmente da ressonância magnética (RM), tem permitido a identificação *'in vivo'* de lesões displásicas em pacientes previamente diagnosticados como portadores de epilepsias criptogênicas. Estas lesões são heterogêneas do ponto de vista clínico, anatômico, histopatológico e fisiopatológico, embora tal heterogeneidade não seja sistematicamente reconhecida, dificultando uma compreensão mais aprofundada do quadro clínico e da história natural dos diversos tipos de displasias corticais.

Para determinar a relevância dos aspectos anatômicos e histopatológicos na apresentação clínico-eletrográfica das displasias corticais, identificar síndromes epiléticas específicas e reavaliar conceitos localizacionais, estudamos 99 pacientes com formas variadas porém bem caracterizadas de displasia cortical e 39 pacientes com crises refratárias associadas a lesões epileptogênicas extra-hipocampais não displásicas. Todos foram submetidos a intensa avaliação clínica, eletrográfica e de neuroimagem. Cinquenta e três dos 78 pacientes (68%) com formas localizadas de displasia cortical foram operados e o diagnóstico histopatológico específico foi confirmado. Nos restantes, o diagnóstico baseou-se nos estudos por RM, o mesmo ocorrendo nos 21 pacientes com displasias corticais difusas (síndrome do córtex duplo - SCD). Todos os 39 pacientes com lesões extra-hipocampais não displásicas foram operados e o diagnóstico histopatológico foi confirmado.

O grupo de 54 pacientes com displasias corticais focais tipo Taylor (DCFTT) ou com hemimegalencefalia (HMG) - os quais caracterizavam-se histologicamente pela presença de neurônios displásicos e células em balão, e fisiopatogenicamente por anormalidades do *desenvolvimento das células corticais* - apresentaram ocorrência significativamente maior de status epilepticus ($p=0,008$), descargas epileptogênicas contínuas ao EEG (DEC-EEG) ($p=0,001$) e de refratariedade aos fármacos antiepiléticos ($p=0,0001$) do que o grupo de 24 pacientes com polimicrogiria (PMG) e esquizencefalia (SCH), lesões estas que não apresentam as alterações celulares descritas acima e que provavelmente decorram de *eventos destrutivos no telencéfalo* em formação.

Dezesseis dos 78 pacientes (20%) com diversas formas localizadas de displasia cortical apresentaram episódios de epilepsia partialis continua (EPC). Este percentual elevou-se para 27% ao se restringir a análise especificamente aos 54 pacientes com DCFTT ou HMG. Por outro lado, apenas 3 dos 39 pacientes (7,6%) com lesões não displásicas apresentaram episódios de EPC, sendo que esta cifra reduzia-se para 2,7% (1/37) com a exclusão dos 2 pacientes deste grupo com encefalite crônica de Rasmussen ($p=0,06$).

Os pacientes com displasia cortical e episódios de EPC apresentaram uma *maior ocorrência* de outros tipos de crises parciais motoras ($p=0,0021$; $0,0009$), síndrome piramidal unilateral ao exame neurológico ($p=0,0001$; $0,0003$), envolvimento do córtex rolândico pela lesão ($p=0,0001$; $0,0005$) e descargas epileptogênicas contínuas ao EEG (DEC-EEG) ($p=0,002$; $0,0001$) do que pacientes com displasia cortical *sem* EPC e também

do que pacientes com lesões não-displásicas, respectivamente. Resultados cirúrgicos quanto ao controle das crises refratárias foram satisfatórios em 60% dos pacientes com displasia cortical e EPC, sendo que déficits motores apareceram ou acentuaram-se no pós-operatório em 50% dos casos. Quinze dos 54 pacientes com DCFTT/HMG (27%), mas somente um dos 24 com PMG/SCH (4%) apresentaram EPC, sugerindo uma associação entre o tipo histopatológico de displasia e a ocorrência desta síndrome.

Entre 60 e 75% dos 21 pacientes com a “síndrome do córtex duplo” (SCD) apresentaram uma ou mais evidências de acentuação focal ou regional da disfunção epileptogênica, apesar da natureza difusa da alteração estrutural: crises parciais (61%), descargas epileptógenas focais ao EEG (67%) ou hipoperfusão localizada aos exames de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (75%; 8 pacientes estudados). A ocorrência de crises parciais e descargas focais ao EEG associaram-se significativamente entre si. Não houve associação entre indicadores de gravidade da heterotopia e evidências de acentuação focal do quadro epileptogênico.

As observações realizadas nesta série de 99 pacientes com formas variadas de displasia cortical sugerem que os padrões anatômicos, histopatológicos e fisiopatológicos, associam-se a quadros clínico-eletrográficos distintos. Uma classificação englobando de uma forma clinicamente relevante dados anatômicos, histológicos e fisiopatológicos, pôde então ser proposta, dividindo as displasias corticais em 4 categorias diagnósticas: (i) distúrbios primariamente da migração neuronal; (ii) distúrbios da migração neuronal secundários a insultos destrutivos do alinhamento do telencéfalo; (iii) distúrbios primariamente do desenvolvimento das células corticais; e (iv) formas mistas.

Em conclusão, pacientes com DCFTT ou HMG associam-se a indicadores de maior gravidade da epilepsia, incluindo a ocorrência de EPC, quando comparados a pacientes com PMG ou SCH. Uma síndrome de EPC associada a displasias corticais pode ser delineada. Ela acomete aproximadamente 27% dos pacientes com lesões displásicas do tipo DCFTT ou HMG, e caracteriza-se pela ocorrência nestes pacientes de outros tipos de crises parciais motoras, de anormalidades piramidais unilaterais, de lesões envolvendo o córtex rolândico e de DEC-EEG. Esta entidade responde favoravelmente ao tratamento cirúrgico em 60% dos casos, a despeito do aparecimento ou acentuação de déficits motores no pós-operatório. Uma revisão de conceitos localizacionais é sugerida para as formas difusas de displasia cortical como a SCD, uma vez que, a despeito da heterotopia ser usualmente bilateral e difusa, a maioria dos pacientes apresenta de acentuação focal do quadro epileptogênico.

VIII Abstract

Modern neuroimaging techniques currently allows '*in vivo*' identification of cortical dysplastic lesions in patients previously thought to have cryptogenic epilepsies. These lesions constitute an heterogenous group of disorders from clinical, anatomical, histopathological, and pathogenetic standpoints. The fact that such heterogeneity is not readily realized often precludes a more detailed understanding of both the clinical manifestations and the natural history of specific types of cortical dysplastic lesions.

With a view to determine whether anatomical and histopathological pictures are associated with particular clinico-electrographic presentations in patients with cortical dysplastic lesions; to identify specific epileptic syndromes; and to re-evaluate localizational concepts, we studied 99 patients with various types of cortical dysplastic lesions and 39 patients with refractory epilepsy associated with non-dysplastic, extra-hippocampal epileptogenic lesions. All patients underwent detailed clinical, electrographic, and neuroimaging evaluations. Fifty-three of the 78 patients (68%) with localized dysplastic lesions were operated and histopathologic diagnoses were confirmed. In the other 25, and also in the 21 patients with diffuse cortical dysplasia or the "double cortex syndrome" (DCS), diagnosis was based on magnetic resonance (MR) imaging studies. All 39 patients with non-dysplastic, extra-hippocampal epileptogenic lesions were operated and histopathological diagnoses were established.

The 54 patients with Taylor type focal cortical dysplasia (DCFTT) or with hemimegalencephaly (HMG) - whose histopathological picture was characterized by the presence of dysplastic neurons and balloon cells, and were thus considered to represent *abnormalities of cortical cell development* - had a significantly higher occurrence of a history of status epilepticus ($p=0,008$), of continuous epileptogenic discharges on EEG (DEC-EEG) ($p=0,001$), and of medical intractability ($p=0,0001$), in comparison with the 24 patients with polymicrogyria (PMG) or schizencephaly (SCH). These latter entities do not display the histopathological elements described above, and are thought to represent *destructive insults to the developing telencephalon*.

Sixteen of the 78 patients (20%) with a variety of types of localized dysplastic lesions had episodes of epilepsia partialis continua (EPC). This observation was furthermore increased to 27% when only the 54 patients with DCFTT or HMG were analyzed in this regard. In contrast, only 3 of 39 patients (7,6%) with non-dysplastic neocortical lesions had episodes of EPC. When the 2 patients with Rasmussen's chronic encephalitis were excluded from the analysis, then only 1 of 37 patients with non-dysplastic neocortical lesions had EPC ($p=0,06$).

Patients with cortical dysplasia *and* EPC had a significantly higher occurrence of other types of partial motor seizures ($p=0,0021$; and $0,0009$), of unilateral pyramidal syndrome on neurologic examination ($p=0,0001$; and $0,0003$), of involvement of the rolandic cortex by the structural lesion ($p=0,0001$; and $0,0005$), and of DEC-EEG ($p=0,0002$; and $0,0001$) *than* patients with cortical dysplasia but *without a history of*

episodes of EPC, and also *than* patients with neocortical non-dysplastic lesions, respectively. Surgical results in relation to seizure control were considered satisfactory in 60% of the patients with cortical dysplasia *and* EPC, but motor deficits emerged or accentuated in 50% of the cases. Fifteen of the 54 patients with DCFTT/HMG (27%), but only one of the 24 with PMG/SCH (4%) had episodes of EPC, suggesting an association between the histopathological type of dysplasia and the occurrence of EPC.

From 60 to 75% of the 21 patients with the double cortex syndrome (SCD) had one or more features suggestive of focal or regional accentuation of the epileptogenic dysfunction, despite the diffuse nature of the structural abnormality: partial seizures (61%), focal epileptiform abnormalities on EEG (67%), or localized hypoperfusion on single photon emission computed tomography (SPECT) studies (75%; 6 of 8 patients thus studied). The occurrence of partial seizures and of focal epileptiform abnormalities on EEG were significantly associated with one another. There was no relationship between the severity of the heterotopia and clinical, electrographic, or imaging evidences of focal accentuation of the epileptogenic picture.

The observations in this series of 99 patients with a variety of types of cortical dysplasia suggest that specific anatomic, histopathologic, and pathogenetic patterns are associated with distinct clinical-electrographic pictures. A classification encompassing in a clinically relevant fashion anatomic, histological and pathogenetic data was then proposed, allocating the various types of cortical dysplasia in 4 diagnostic categories: (i) primary disorders of neuronal migration; (ii) disorders of neuronal migration secondary to destructive insults to the lining of the telencephalon; (iii) primary disorders of cortical cell development; and (iv) mixed types.

In conclusion, patients with DCFTT or HMG are associated with clinical-electrographic indicators of higher severity of the epileptogenic picture, including the occurrence of EPC, when compared to patients with PMG or SCH. A syndrome of EPC associated with cortical dysplasia was delineated. It affects approximately 27% of patients with dysplastic lesions of the DCFTT or HMG types, and is characterized by the occurrence in these patients of other types of partial motor seizures, of unilateral pyramidal abnormalities, of structural lesions involving the rolandic cortex, and of DEC-EEG. A favorable surgical outcome can be expected in about 60% of the patients, despite the fact that post-operative motor deficits may occur. A review of localizational concepts is suggested for the diffuse dysplastic lesions like the SCD. Despite the usually bilateral and diffuse nature of the heterotopia, most patients with SCD display evidence suggesting focal accentuation of the epileptogenic picture.

IX Referências bibliográficas

1. American EEG Society Guidelines. - Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. **J. Clin. Neurophysiol.**, 3: 158-165, 1986.
2. ANDERMANN, E.; PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; TAMPIERI, D.; LEONARD, G. - Familial bilateral congenital perisylvian syndrome: Genetic determination of a localized neuronal migration disorder. **Neurology**, 42 (Suppl. 3): 354, 1992.
3. ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. - Genetic aspects of neuronal migration disorders. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). **Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p.11-16.
4. ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; MELANSON, D.; ROBITAILLE Y. - Epilepsy due to focal cortical dysplasia with macrogyria and the forme fruste of tuberous sclerosis: a study of 15 patients. In: Wolf, P.; Dam, M.; Janz, D.; Dreifuss, F.E. (eds). - **Advances in Epileptology**, vol. 16. New York, Raven Press, 1987, p. 35-38.
5. ANDERMANN, F.; PALMINI, A. - Neuronal migration disorders, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber syndrome: Surgical approaches for treatment of the intractable epilepsy. In: Lüders, H. (ed.). **Epilepsy Surgery**. New York, Raven Press, 1992, p. 203-212.
6. ANDERMANN, F. **Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome**. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991.
7. ANTOZZI, C.; FRANCESCHETTI, S.; FILIPPINI, G.; BARBIROLI, B.; SAVOJARDO, M.; FIACCHINO, F.; RIMOLDI, M.; LODI, R.; ZANIOL, P.; ZEVIANI, M. - Epilepsia partialis continua associated with NADH-coenzyme Q reductase deficiency. **J. Neurol. Sci.**, 129: 152-161, 1995.
8. BANCAUD, J.; BONIS, A.; TROTTIER, S.; TALAIRACH, J.; DULAC, O. - L'épilepsie partielle continue: Syndrome et maladie. **Rev. Neurol.**, 138: 802-814, 1982.
9. BANCAUD, J. - Kojewnikow's syndrome (epilepsia partialis continua) in children. In: Roger, J.; Bureau, M.; Dravet, C.; Dreifuss, F.E.; Perret, A.; Wolf, P. (eds). **Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, Second Edition**. London, John Libbey & Co., 1992, p. 363-379.
10. BARKOVITCH, A.J.; CHUANG, S.H.; NORMAN, D. -MR of neuronal migration anomalies. **A.J.N.R.**, 8:1009-1017, 1987.
11. BARKOVITCH, A.J.; JACKSON, D.E.; BOYER, R.S. - Band heterotopias: a newly recognized neuronal migration anomaly. **Radiology**, 171:455-458, 1989.
12. BARKOVITCH, A.J.; KOCH, T.; CARROL, C. - The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. **Ann. Neurol.**, 30:139-146, 1991.
13. BARKOVITCH, A.J.; KJOS, B. - Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. **A.J.N.R.**, 13: 95-103, 1992.
14. BARKOVITCH, A.J.; KJOS, B.O. - Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. **Radiology**, 182:493-499, 1992.
15. BARKOVITCH, A.J.; GRESSSENS, P.; EVRARD, P. - Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. **A.J.N.R.**, 13: 423-446, 1992.
16. BARKOVITCH, A.J.; KJOS, B.- Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. **A.J.N.R.**, 13:85-94, 1992.

17. BARKOVITCH, A.J.; GUERRINI, R.; BATTAGLIA, G.; KALIFA, G.; N'GUYEN, T.; PARMEGGIANI, A.; SANTUCCI, M.; GIOVANARDI-ROSSI, P.; GRANATA, T.; D'INCERTI, L. - Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. **Ann. Neurol.**, 36: 609-617, 1994.
18. BARTH, P.G. - Disorders of neuronal migration. **Can. J. Neurol. Sci.**, 14:1-16, 1987.
19. BIELSCHOWSKY, M. - Über die Oberflächengestaltung der Grosshirnmantels bei Pachygyrie, Mikrogyrie und bei normaler Hirnentwicklung. **J. Psychol. Neurol.**, 30:29-76, 1923.
20. BIGNAMI, A.; PALLADINI, G.; ZAPPELLA, M. - Unilateral megalencephaly with cell hypertrophy. An anatomical and quantitative histochemical study. **Brain Res.**, 9: 103-114, 1968.
21. BORDARIER, C.; ROBAIN, O.; RETHORÉ, M.-O.; DULAC, O.; DHELEMES, C. - Inverted neurons in agyria. A Golgi study of a case with abnormal chromosome 17. **Hum. Genet.**, 73:374-378, 1986.
22. BRODMAN, K. - **Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Principen dargestellt auf Grund des Zellenbaues**. Leipzig, Barth, 1909.
23. BRODTKORB, E.; NILSEN, G.; SMEVIK, O.; RINCK, P.A. - Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. **Acta Neurol. Scand.**, 86: 24-32, 1992.
24. BYRD, S.E.; OSBORN, R.E.; BOHAN, T.P.; NAIDICH, T.P. - The CT and MR evaluation of migrational disorders of the brain. I: Lissencephaly and pachygyria. **Pediatr. Radiol.**, 19: 151-156, 1989.
25. CASCINO, G.D.; BOON, P.A.J.M.; FISH, D.R. - Surgically remediable lesional syndromes. In: Engel, J.Jr. (ed). **Surgical Treatment of the Epilepsies, Second edition**. New York, Raven Press, 1993, p. 77-86.
26. CHAUVEL, P.; LIEGEOIS-CHAUVEL, C.; MARQUIS, P.; BANCAUD, J. - Distinction between the myoclonus-related potential and the epileptic spike in epilepsia partialis continua. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 64: 304-307, 1986.
27. CHUGANI, H.T.; SHIELDS, W.D.; SHEWMON, D.A.; OLSON, D.M.; PHELPS, M.E.; PEACOCK, W.J. - Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. **Ann. Neurol.**, 27: 406-413, 1990.
28. CIEUTA, C.; GUERRINI, R.; FERRARI, A.R.; DULAC, O. - Antiepileptic drug treatment and intractability of epilepsy related to cortical dysplasia. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). **Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 337-344.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, 30: 389-399, 1989.
30. CROME, L. - Pachygyria. **J. Path. Bact.**, 71:335-352, 1956.
31. DAUMAS-DUPORT, C.; SHELTHAUER, B.W.; CHODKIEWICZ, J.P.; LAWS, E.R.; VEDRENNE, C. - Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. **Neurosurgery**, 23: 545-556, 1988.

32. DAWSON-SAUNDERS, B.; TRAPP, R.G. - **Basic and Clinical Biostatistics**. Norwalk, Appleton & Lange, 1994.
33. DEKABAN, A. - Large defects in cerebral hemispheres associated with cortical dysgenesis. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 24: 512-530, 1965.
34. DESBIENS, R.; BERKOVIC, S.; DUBEAU, F.; ANDERMANN, F.; LAXER, K.; HARVEY, S.; LEPROUX, F.; MELANSON, D.; ROBITAILLE, Y.; KALNINS, R.; OLIVIER, A.; FABINYI, G.; BARBARO, N.M. - Life-threatening focal status epilepticus due to occult cortical dysplasia. **Arch. Neurol.**, 50: 695-700, 1993.
35. DE ROSA, M.J.; FARRELL, M.A.; BURKE, M.M.; SECOR, D.L.; VINTERS, H.V. - An assessment of the proliferative potential of 'balloon cells' in focal cortical resections performed for childhood epilepsy. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, 18: 566-574, 1992.
36. DE ROSA, M.J.; SECOR, D.L.; BARSOM, M.; FISHER, R.S.; VINTERS, H.V. - Neuropathologic findings in surgically treated hemimegalencephaly: Immunohistochemical, morphometric, and ultrastructural study. **Acta Neuropathol.** 84: 250-260, 1992.
37. DEVAUX, B.; CHASSOUX, F.; DAUMAS-DUPORT, C.; LANDRÉ, E.; TURAK, B.; GHOSSE, M.; CHODKIEWICZ, J.-P. Épilepsies partielles en rapport avec une dysplasie corticale de type Taylor. Étude d'une série de 28 cas. **Communication au Congrès de la Société de Neurochirurgie de Langue Française, Paris, décembre 1995.**
38. DiMARIO, F.G. Jr.; COBB, R.J.; RAMSBY, G.R.; LEICHER, C. - Familial band heterotopias simulating tuberous sclerosis. **Neurology**, 43:1424-1426, 1993.
39. DOBYNS, W.B.; LEDBETTER, D.H. - Clinical and molecular studies in 62 patients with type I lissencephaly. **Ann. Neurol.**, 28:440, 1990.
40. DOBYNS, W.B. - The neurogenetics of lissencephaly. **Neurol. Clin.**, 7:89-105, 1989.
41. DOBYNS, W.B.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F.; CZAPANSKY-BEILMAN, D.; DUBEAU, F.; DULAC, O.; GUERRINI, R.; HIRSCH, B.; LEDBETTER, D.H.; LEE, N.S.; MOTTE, J.; PINARD, J.M.; RADTKE, R.A.; ROSS, M.E.; TAMPIERI, D.; WALSH, C.A.; TRUWIT, C.L. - X-linked malformations of neuronal migration. **Neurology**, 47:331-339, 1996.
42. DUBEAU, F.; TAMPIERI, D.; LEE, N.; ANDERMANN, E.; CARPENTER, S.; LEBLANC, R.; OLIVIER, A.; RADTKE, R.; VILLEMURE, J.G.; ANDERMANN, F. - Periventricular and subcortical nodular heterotopia: a study of 33 patients. **Brain**, 118: 1273-1287, 1995.
43. DUBEAU, F.; SPREAFICCO, G.; AVOLI, M.; ANDERMANN, F.; PALMINI, A. - Immunohistochemical correlates of the intrinsic epileptogenicity of the human dysplastic cortex. **Proceedings of the Seventh International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium, Cleveland, OH, 1996.**
44. DRAVET, C.; GUERRINI, R.; MANCINI, J.; SALTARELLI, A.; LIVET, M.O.; GALLAND, M.G. - Different outcomes of epilepsy due to cortical dysplastic lesions. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). **Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 323-328.
45. DUCHE, B.; MARCHAL, C.; LOISEAU, P.; LOUVET-GIENDAU, C. - Diplégie facio-linguo-masticatrice et épilepsie. Dysplasie corticale. **Rev. Neurol. (Paris)**, 148:562-565, 1992.

46. DUDEK, E.F.; WUARIN, J.-P.; TASKER, J.G.; KIM, Y.I.; PEACOCK, W.J. - Neurophysiology of neocortical slices resected from children undergoing surgical treatment for epilepsy. *J. Neurosci. Methods*, 59: 49-58, 1995.
47. DULAC, O.; DRAVET, C.; PLOUIN, P.; BUREAU, M.; PONSOT, G.; GERBAUT, L.; ROGER, J.; ARTHUIS, H. - Aspects nosologiques des épilepsies partielles continues chez l'enfant. *Archs. Fr. Pédiatr.*, 40: 689-695, 1983.
48. DUNCAN, J.S.; SHORVON, S.D.; FISH, D.R. - **Clinical Epilepsy**. London, Churchill Livingstone, 1995.
49. DUONG, T.; DE ROSA, M.J.; POUKENS, V.; VINTERS, H.V.; FISHER, R.S. - Neuronal cytoskeletal abnormalities in human cerebral cortical dysplasia. *Acta Neuropathol.*, 87: 493-503, 1994.
50. DVORAK, K.; FEIT, J. - Migration of neuroblasts through partial necrosis of the cerebral cortex in newborn rats: contribution to the problems of morphological development and developmental period of cerebral microgyria. *Acta Neuropathol.*, 38:203-212, 1977.
51. DVORAK, K.; FEIT, J.; JURANKOVA, Z. - Experimentally induced focal microgyria and status verrucosus deformis in rats: pathogenesis and inter-relation, histological and autoradiographical study. *Acta Neuropathol.*, 44:121-129, 1978.
52. EDELMAN, G.M. - Cell adhesion molecules in the regulation of animal form and tissue pattern. *Ann. Rev. Cell Biol.*, 2:81-116, 1986.
53. EDITORIAL. Epilepsy and disorders of neuronal migration. *Lancet* 336: 1035, 1990.
54. ENGEL, J.Jr. - **Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition**. New York, Raven Press, 1993.
55. EVRARD, P.; CAVINESS, V.S.; PRATS-VINAS-J.; LYON, G. -The mechanism of arrest of neuronal migration in the Zellweger malformation: an hypothesis based upon cytoarchitectonic analysis. *Acta Neuropathol.*, 41:109-117, 1978.
56. FEINDEL, W. - Toward a surgical cure for epilepsy: The work of Wilder Penfield and his school at the Montreal Neurological Institute. In: Engel, J.Jr. (ed). **Surgical Treatment of the Epilepsies, Second edition**. New York, Raven Press, 1993, p. 1 - 9.
57. FERRER, I.; CATALA, I. - Unlayered polymicrogyria: structural and developmental aspects. *Anat. Embryol.*, 184:517-528, 1991.
58. FERRER, I.; PINEDA, M.; TALLADA, M. - Abnormal local-circuit neurons in epilepsy partialis continua associated with focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol.*, 83:647-652, 1992.
59. FERRER, I. - Experimentally induced cortical malformations in rats. *Child's Nerv. Syst.* 9:403-407, 1993.
60. FERRER, I.; ALCANTARA, S.; CATALA, I.; ZUJAR, M.J. - Experimentally induced laminar necrosis, status verrucosus, focal cortical dysplasia remnescent of microgyria, and porencephaly in the rat. *Exp. Brain Res.*, 94:261-269, 1993.
61. FERRER, I.; OLIVER, B.; RUSSI, A.; CASAS, R.; RIVERA, R. - Parvalbumin and calbindin-D28k immunocytochemistry in human neocortical epileptic foci. *J. Neurol. Sci.*, 123: 18-25, 1994.

62. FERRIE, C.D.; JACKSON, D.G.; GIANNAKODIMOS, S.; PANAYIOTOPOULOS, C.P. - Posterior agyria-pachygyria with polymicrogyria: Evidence for an inherited neuronal migration disorder. **Neurology**, 45: 150-153, 1995.
63. FERSZT, R.; NELSON, J. - Entwicklungsstörungen und neonatale Hirnschäden. In: Cervós Navarro, J.; Ferszt, R. (eds). **Klinische Neuropathologie**. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1989, p. 1-28.
64. FRANCO, B.; GUIOLI, S.; PRAGLIOLA, A.; INCERTI, B.; BARDONI, B.; TONLORENZI, R.; CARROZZO, R.; MAESTRINI, E.; PIERETTI, M.; TAILLON-MILLER, P.; BROWN, C.J.; WILLARD, H.F.; LAWRENCE, C.; PERSICO, M.G.; CAMERINO, G.; BALLABIO, A. - A gene deleted in Kallman's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. **Nature**, 353:529-536, 1991.
65. FRIEDE, R.L.; MIKOLASEK, J. -Postencephalitic porencephaly, hydranencephaly or polymicrogyria. A review. **Acta Neuropathol (Berl)**, 43: 161-168, 1978.
66. FRIEDE, R.L. - Dysplasias of cerebral cortex. In: ____ - **Developmental Neuropathology**. Wien, Springer, 1989, p. 330-346.
67. FUSCO, L.; VIGEVANO, F. - Reversible operculum syndrome caused by progressive epilepsy partialis continua in a child with left hemimegalencephaly. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 54: 556-558, 1991.
68. FUSCO, L.; BERTINI, E.; VIGEVANO, F. - Epilepsia partialis continua and neuronal migration anomalies. **Brain & Dev.**, 14: 323-328, 1992.
69. FUSCO, L.; FERRACUTI S.; FARIELLO, G.; MANFREDI, M.; VIGEVANO, F. - Hemimegalencephaly and normal intellectual development. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 55: 720-722, 1992.
70. GALABURDA, A.M.; KEMPER, T.L. - Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia. **Ann. Neurol.**, 6:94-100, 1979.
71. GAMBARDELLA, A.; PALMINI, A.; DUBEAU, F.- Electroencephalographic patterns in epileptic patients with neuronal migration disorders. **Epilepsia**, 34 (Suppl. 6): 127, 1993.
72. GAMBARDELLA, A.; PALMINI, A.; DUBEAU, F.; ANDERMANN, F.; DA COSTA, J.C. - Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. **EEG Clin. Neurophysiol.**, 1996 (in press).
73. GERMANO, I.; SPERBER, E.F.; MOSHÉ, S.L. - Molecular and experimental aspects of neuronal migration disorders. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). **Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 27-34.
74. GOFFINET, A.M. - Events governing organization of postmigratory neurons: studies on brain development in normal and reeler mice. **Brain Res. Rev.**, 7:261-296, 1984.
75. GOMEZ, M.R. - **Tuberous Sclerosis**. New York, Raven Press, 1979.
76. GRANATA, T.; BATTAGLIA, G.; D'INCERTI, L.; FRANCESCHETTI, S.; ZUCCA, C.; SAVOIARDO, M.; AVANZINI, G. - Double cortex syndrome: Electroclinical study of three cases. **Ital. J. Neurol. Sci.**, 15: 15-23, 1994.
77. GUERREIRO, M.M.; GUERREIRO, C.A.M. - Novas drogas. In: ____ - **Epilepsias**. São Paulo, Lemos, 1995, p. 339 - 352.

78. GUERRINI, R.; DRAVET, C.; RAYBAUD, C.; ROGER, J.; BUREAU, M.; BATTAGLIA, A.; LIVET, M.O.; COLICCHIO, G.; ROBAIN, O. - Neurological findings and seizure outcome in children with bilateral opercular macrogyric-like changes detected by MRI. *Dev. Med. Child Neurol.*, **34**: 694-705, 1992.
79. GUERRINI, R.; DRAVET, C.; RAYBAUD, C.; ROGER, J.; BUREAU, M.; BATTAGLIA, A.; LIVET, M.O.; GAMBARELLI, D.; ROBAIN, O. - Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: Electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev. Med. Child Neurol.*, **34**: 706-718, 1992.
80. GUERRINI, R.; DRAVET, C.; GENTON, P.; BUREAU, M.; ROGER, J.; RUBBOLI, G.; TASSINARI, C.A. - Epileptic negative myoclonus. *Neurology*, **43**: 1078-1083, 1993.
81. GUERRINI, R.; ANDERMANN, F.; CANAPICCHI, R.; ROGER, J.; ZIFKIN, B.; PFANNER, P. - **Dysplasias of the Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
82. GUERRINI, R.; DRAVET, C.; BUREAU, M.; MANCINI, J.; CANAPICCHI, R.; LIVET, M.O.; BELMONTE, A. - Diffuse and localized dysplasias of cerebral cortex: Clinical presentation, outcome, and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). **Dysplasias of the Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 255 - 269.
83. HARDIMAN, O.; BURKE, T.; PHILLIPS, J.; MURPHY, S.; O'MOORE, B.; STAUNTON, H.; FARREL, M.A. - Microdysgenesis in resected temporal neocortex: Incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology*, **38**: 1041-1047, 1988.
84. HARDING, B.N. - Malformations. In: Adams, J.H.; Duchen, L.W. (eds) **Greenfield's Neuropathology**, Fifth edition, London, Edward Arnold, 1992, p.521-638.
85. HIRABAYASHI, S.; BINNIE, C.D.; JANOTA, I.; POLKEY, C.E. - Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **56**:765-770, 1993.
86. HIRANO, S.; HOUDOU, S.; HASEGAWA, M.; KAMEI, A.; TAKASHIMA, S. - Clinicopathologic studies on leptomeningeal glioneural heterotopia in congenital anomalies. *Pediatr. Neurol.*, **8**: 441-444.
87. HOURIHANE, J.O.B.; BENNETT, C.P.; CHAUDHURI, R.; ROBB, S.A.; MARTIN, N.D.T. - A sibship with a neuronal migration defect, cerebellar hypoplasia and congenital lymphedema. *Neuropediatrics*, **24**:43-46, 1993.
88. HUMPHREYS, P.; ROSEN, G.D.; PRESS, D.M.; SHERMAN, G.F.; GALABURDA, A.M. - Freezing lesions of the developing rat brain: A model for cerebrocortical microgyria. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **50**: 145-160, 1991.
89. HUTTENLOCHER, P.R.; TARAVATH, S.; MOJTAHEDI, S. - Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology*, **44**: 51-55, 1994.
90. IANNETTI, P.; RAUCCI, U.; BASILE, L.A.; SPALICE, A.; DI BIASI, C.; TRASIMENI, G.; GUALDI, G.F. - Neuronal migration disorders: diffuse cortical dysplasia or the "double cortex" syndrome. *Acta Paediatr.* **82**:501-503, 1993.
91. INOUE, M.; HAYASAKA, S.; SUN, X.Z.; YAMAMURA, H. - Disturbance of neuronal migration in mouse cerebral cortex by low-dose gamma-radiation. *J. Radiat. Res.*, **34**:204-213, 1993.

92. JAKOB, H. - Genetisch verschiedene Gruppen entwicklungsgestörter Gehirne. **Z. ges. Neurol. Psychiat.**, 155: 1-39.
93. JAY, V.; BECKER, L.E.; OTSUBO, H.; HWANG, P.; HOFFMAN, H.J.; HARWOOD-NASH, D. - Pathology of temporal lobectomy for refractory seizures in children: review of 20 cases including some unique malformative lesions. **J. Neurosurg.**, 79: 53-61, 1993.
94. JELLINGER, K.; RETT, A. - Agyria-pachygyria (lissencephaly syndrome). **Neuropädiatrie** 7: 66-91, 1976.
95. JUUL-JENSEN, P.; DENNY-BROWN, D. - Epilepsia partialis continua: A clinical, electroencephalographic, and neuropathological study of nine cases. **Arch. Neurol.**, 15: 563-578, 1966.
96. KAPFHAMMER, J.P.; SCHWAB, M.E. - Modulators of neuronal migration and neurite growth. **Curr. Opin. Cell Biol.**, 4: 863-868, 1992.
97. KAUFMANN, W.E.; GALABURDA, A.M. - Cerebrocortical microdysgenesis in neurologically normal subjects: A histopathologic study. **Neurology**, 39: 238-244, 1989.
98. KIM, H.I.; PALMINI, A.; CHOI, H.Y.; KIM, Y.H.; LEE, J.C. - Congenital bilateral perisylvian syndrome: Analysis of the first four Korean patients. **J. Kor. Med. Sci.**, 9: 335-340, 1994.
99. KIM, H.I.; PALMINI, A.; LEE, M.C.; CHOI, H.Y.; KIM, H.Y.; JUNG, H.J.; KWON, JH. - Surgical treatment of patients with intractable epilepsy associated with cortical dysplasia. **Keimyung University Medical Journal**, 14: 179-186, 1995.
100. KOZHEVNIKOV, A.Y. - Eine besondere Form von corticaler epilepsie. **Neurol. Zentralblatt**, 14: 47-78, 1895.
101. KOZHEVNIKOV, A.Y. A particular type of cortical epilepsy - Epilepsia corticalis sive partialis continua [english translation]. In: ANDERMANN, F. (ed). **Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome**. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991, p. 245-261.
102. KUZNIECKY, R.I.; BERKOVIC, S.; ANDERMANN, F.; MELANSON, D.; OLIVIER, A.; ROBITAILLE, Y. - Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. **Ann. Neurol.**, 23: 317-325, 1988.
103. KUZNIECKY, R.; ANDERMANN, F.; TAMPIERI, D.; MELANSON, D.; OLIVIER, A.; LEPIK, I. - Bilateral central macrogyria: epilepsy, pseudobulbar palsy, and mental retardation- A recognizable neuronal migration disorder. **Ann. Neurol.**, 25: 547-554, 1989.
104. KUZNIECKY, R.; POWERS, R. - Epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. **J. Child Neurol.**, 8:386-388, 1993.
105. KUZNIECKY, R.I.; ANDERMANN, F.; GUERRINI, R.; AND THE CBPS MULTICENTER COLLABORATIVE STUDY. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. **Lancet**, 341: 608-612, 1993.
106. KUZNIECKY, R.I.; CASCINO, G.D.; PALMINI, A.; JACK, C.R.; BERKOVIC, S.F.; JACKSON, G.D.; MCCARTHY, G. - Structural neuroimaging. In: Engel, J. Jr. (ed). **Surgical Treatment of the Epilepsies, Second edition**. New York, Raven Press, 1993, p. 197 - 209.

107. KUZNIECKY, R.; MOUNTZ, J.M.; WHEATLEY, G.; MORAWETZ, R. - Ictal single-photon emission computed tomography demonstrates localized epileptogenesis in cortical dysplasia. *Ann. Neurol.*, **34**: 627-631, 1993.
108. KUZNIECKY, R.; MURRO, A.; KING, D.; MORAWETZ, R.; SMITH, J.; POWERS, R.; YAGHMAI, F.; FAUGHT, E.; GALLAGHER, B.; SNEAD, O.C. -Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: Pathologic correlations. *Neurology*, **43**:681-687, 1993.
109. KUZNIECKY, R.I. ANDERMANN, F.; GUERRINI, R.; AND THE CBPS MULTICENTER COLLABORATIVE STUDY. - The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurology*, **44**: 379-385, 1994.
110. KUZNIECKY, R.I. - Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia*, **35 (Suppl 6)**: S44-S56, 1994.
111. KUZNIECKY, R. - Familial diffuse cortical dysplasia. *Arch Neurol*, **51**: 307-310, 1994.
112. KUZNIECKY, R.; ANDERMANN, F.; GUERRINI, R.; AND THE CBPS MULTICENTER COLLABORATIVE STUDY. - The congenital bilateral perisylvian syndrome. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 271-278.
113. KUZNIECKY, R.; GILLIAM, F.; MORAWETZ, R.; FAUGHT, E.; PALMER, C.; BLACK, L. - Occipital lobe developmental malformations and epilepsy: Clinical spectrum, treatment and outcome. *Epilepsia*, **38**, 1997 (in press).
114. LAGOS, J.C.; GOMEZ, M.R. - Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin. Proc.*, **42**: 26-49, 1967.
115. LANDY, H.; CURLESS, R.; RAMSAY, R.E.; SLATER, J.; AJMONE-MARSAN, C.; QUENCER, R.M. - Corpus callosotomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia*, **34**:79-83, 1993.
116. LEE, N.; RADTKE, R.; GRAY, L.; BURGER, P.C.; MONTINE, T.J.; DeLONG, G.R.; LEWIS, D.V.; OAKES, W.J.; FRIEDMAN, A.H.; HOFFMAN, J.M. - Neuronal migration disorders: Positron emission tomography correlations. *Ann. Neurol.*, **35**:290-297, 1994.
117. LEVINE, D.N., FISCHER, M.A., CAVINESS, V.S., Jr - Porencephaly with microgyria: a pathologic study. *Acta Neuropathol (Berl)*, **29**: 99-113, 1974.
118. MANZ, H.J.; PHILLIPS, T.M.; ROWDEN, G.; McCULLOUGH, D.C. - Unilateral megalencephaly, cerebral cortical dysplasia, neuronal hypertrophy, and heterotopia: cytomorphometric, fluorometric cytochemical, and biochemical analyses. *Acta Neuropathol.*, **45**:97-103, 1979.
119. MATSUDA, H.; TEIICHI, O.; YAGISHITA, A. - Brain SPECT imaging for laminar heterotopia. *J. Nucl. Med*, **36**: 238-240, 1995.
120. MATTIA, D.; OLIVIER, A.; AVOLI, M. - Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology*, **45**: 1391-1395, 1995.
121. McBRIDE, M.C.; KEMPER, T.L. - Pathogenesis of four-layered microgyric cortex in man. *Acta Neuropathol.*, **57**:93-98, 1982.
122. McCONNELL, S.K. - Development and decision-making in the mammalian cerebral cortex. *Brain Res. Rev.*, **13**:1-23, 1988.

123. McCONNELL, S.K. - Perspectives on early brain development and the epilepsies. In: Avanzini, G.; Cavalheiro, E.A.; Heinemann, U.; Wasterlain, E.A.; Engel, J. Jr. (eds). **Molecular Neurobiology of Epilepsy**. Amsterdam, Elsevier, 1992, p.183-191.
124. MELISSINOS, K. - Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Mikrogryrie. **Arch. Psychiat.**, 49: 848-872, 1912.
125. MILLER, J.Q. - Lissencephaly in two siblings. **Neurology**, 13: 841-850, 1963.
126. MILLER, M.W. - Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, 17:304-314, 1993.
127. MISCHER, P.S.; NGUYEN, L.P.; VINTERS, H.V. - Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 54:137-153, 1995.
128. MORRELL, F.; WHISLER, W.W.; HOEPPNER, T.J.; SMITH, M.C.; KANNER, A.M.; PIERRE-LOUIS, S.J.C.; CHEZ, M.G.; HASEGAWA, H. - Electrophysiology of heterotopic gray matter in the "double cortex" syndrome. **Epilepsia**, 33 (Suppl. 3): 75, 1992.
129. NORMAN, M.G.; ROBERTS, M.; SIROIS, J.; TREMBLAY, L.J.M. - Lissencephaly. **Can. J. Neurol. Sci.**, 3:39-46, 1976.
130. NORMAN, M.G. - Bilateral encephaloclastic lesions in a 26 week gestation fetus: effect on neuroblast migration. **Can. J. Neurol. Sci.**, 7: 191-194, 1980.
131. NORMAN, M.G. - Malformations of the brain. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 55: 133-143, 1996.
132. OGUNI, H.; ANDERMANN, F.; RASMUSSEN, T. - The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: A study of the MNI series of forty-eight cases. In: ANDERMANN, F. (ed). **Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome**. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991, p. 7-35.
133. OLIVIER, A.; ANDERMANN, F.; PALMINI, A.; ROBITAILLE, Y. - Surgical treatment of the cortical dysplasias. In: Avanzini, G.; Cavalheiro, E.A.; Heinemann, U.; Wasterlain, E.A.; Engel, J. Jr. (eds). **Molecular Neurobiology of Epilepsy**. Amsterdam, Elsevier, 1992, p.19-30.
134. OMOROKOV, L.I. - Kozhevnikov's epilepsy in Siberia [english translation]. In: ANDERMANN, F. (ed). **Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome**. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991, p. 263-269.
135. O'ROURKE, N.A.; DAILEY, M.E.; SMITH, S.J.; McCONNELL, S.K. - Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. **Science**, 258:299-302, 1992.
136. PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; AICARDI, J.; DULAC, O.; CHAVES, F.; PONSOT, G.; PINARD, J.M.; GOUTIERES, F.; LIVINGSTON, J.; TAMPIERI, D.; ANDERMANN, E.; ROBITAILLE, Y. - Diffuse cortical dysplasia or the "double-cortex" syndrome: The clinical and epileptic spectrum in 10 patients. **Neurology**, 41: 1656-1662, 1991.
137. PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; TAMPIERI, D.; ROBITAILLE, Y.; ANDERMANN, E.; WRIGHT, G. - Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: A study of 30 patients. **Ann. Neurol.**, 30: 741-749, 1991.
138. PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; TAMPIERI, D.; ROBITAILLE, Y. - Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: Results of surgical treatment. **Ann. Neurol.**, 30:750-757, 1991.

139. PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; TAMPIERI, D.; ROBITAILLE, Y. -Neuronal migration disorders: A contribution of modern neuroimaging techniques to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 18:580-587, 1991.
140. PALMINI, A.; DA COSTA, J.; ANDERMANN, F.; NETO, P.R.; PORTUGUEZ, M.; SILVA, L.F.G.; PAGLIOLI, E.; PAGLIOLI-NETO, E.; AESSE, F.; RAUPP, S. - Focal electrographic ictal activity during acute cortical recording over dysplastic lesions in humans. *Epilepsia*, 33 (Suppl. 3):75, 1992.
141. PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; TAMPIERI, D.; ANDERMANN, E.; ROBITAILLE, Y.; OLIVIER, A. - Epilepsy and cortical cytoarchitectonic abnormalities: an attempt at correlating basic mechanisms with anatomo-clinical syndromes. In: Avanzini, G.; Cavalheiro, E.A.; Heinemann, U.; Wasterlain, E.A.; Engel, J. Jr. (eds). *Molecular Neurobiology of Epilepsy*. Amsterdam, Elsevier, 1992, p.19-30.
142. PALMINI, A. - Cirurgia da epilepsia: O triunfo da multidisciplinaridade. *J.L.B.E.*, 5: 53-54, 1992.
143. PALMINI A, DA COSTA JC, DA SILVA LFG, PORTUGUEZ M, NETO PR, PORTAL K, PAGLIOLI E, PAGLIOLI NETO E, AESSE F, RAUPP S. Startle epilepsy associated with the "double cortex syndrome". *Epilepsia* 33 (Suppl. 3): 75, 1992.
144. PALMINI, A.; ANDERMANN, F.; DE GRISSAC, H.; TAMPIERI, D.; ROBITAILLE, Y.; LANGEVIN, P.; DESBIENS, R.; ANDERMANN, E. - Stages and patterns of centrifugal arrest of diffuse neuronal migration disorders. *Dev. Med. Child Neurol.*, 35:331-339, 1993.
145. PALMINI, A.; DA COSTA J.C.; ANDERMANN, F., ROSA-NETO, P - Neuronal migration disorders and seizures in children: Neurobiology, epileptic syndromes, neuroimaging and surgical treatment. In: Fejerman, N.; Chamoles, N.A. (eds). *New Trends in Pediatric Neurology*. Amsterdam, Elsevier, 1993, p. 87-93.
146. PALMINI, A.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. - The relevance of prenatal and genetic factors in neuronal migration disorders. *Epilepsia*, 35: 965-973, 1994.
147. PALMINI, A.; GAMBARDELLA, A.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; DA COSTA, J.J.; OLIVIER, A.; TAMPIERI, D.; ROBITAILLE, Y.; PAGLIOLI, E.; PAGLIOLI-NETO, E.; COUTINHO, L.; KIM, H.I. - Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*, 35 (Suppl 6): S57 - S71, 1994.
148. PALMINI, A.; GAMBARDELLA, A.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; DA COSTA, J.C.; OLIVIER, A.; TAMPIERI, D.; GLOOR, P.; QUESNEY, F.; ANDERMANN, E.; PAGLIOLI, E.; PAGLIOLI-NETO, E.; COUTINHO, L.; LEBLANC, R.; KIM, H.I. - Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann. Neurol.*, 37: 476-487, 1995.
149. PALMINI, A. - Displasias corticais. In: Guerreiro, C.A.M.; Guerreiro, M.M - *Epilepsia*. São Paulo, Lemos, 1995, p.271-293.

150. PALMINI, A.; GAMBARDELLA, A.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; DA COSTA, J.C.; TAMPIERI, D.; ROBITAILLE, Y.; PAGLIOLI, E.; PAGLIOLI-NETO, E.; COUTINHO, L. - Outcome of surgical treatment in patients with localized cortical dysplasia and intractable epilepsy. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). **Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 367-374.
151. PALMINI, A.; DA COSTA, J.C.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; GAMBARDELLA, A.; KIM, H-I.; PAGLIOLI-NETO, E.; PAGLIOLI, E.; OLIVIER, A.; ANDERMANN, E.; QUESNEY, F.; GLOOR, P. - Surgical results in epileptic patients with localized cortical dysplastic lesions. In: Tuxhorn, I.; Holthausen, H.; Boenigk, H. (eds). **Paediatric Epilepsy Syndromes and Surgical Treatment**. London, John Libbey, 1997, in press.
152. PALMINI, A.; DA COSTA, J.C.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; GAMBARDELLA, A.; KIM, H-I.; PAGLIOLI-NETO, E.; PAGLIOLI, E.; OLIVIER, A.; ANDERMANN, E.; RAUPP, S.; CALCAGNOTTO, M.E. - Resultados cirúrgicos e determinantes do prognóstico cirúrgico em pacientes epilépticos com displasias corticais localizadas: Uma atualização da série de Montreal-Porto alegre-Chonju com 53 pacientes. **Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)**, **54** (Supl.): 220, 1996.
153. PALMINI, A.; DA COSTA, J.C.; PAGLIOLI-NETO, E.; PAGLIOLI, E.; COUTINHO, L.; PORTUGUEZ, M.W.; RAUPP, S.; CALCAGNOTTO, M.E.; OLIVEIRA A.J.- Epilepsia de lobo temporal refratária associada a esclerose temporal mesial: Uma doença diagnosticável 'in vivo' e curável cirurgicamente. **Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)**, **54** (Supl.): 219, 1996
154. PINARD, J.M.; MOTTE, J.; CHIRON, C.; BRIAN, R.; ANDERMANN, E.; DULAC, O. - Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X-linked dominant gene. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **57**: 914-920, 1994.
155. PIRES, M.; SANDER, J.W.A.S.; SCARAVILLI, F.; SHORVON, SD. - The neuropathology of diffuse subcortical neuronal heterotopia. **Epilepsia**, **33** (Suppl. 3): 75, 1992.
156. PRAYSON R.A.; ESTES, M.E. - Dysembrioplastic neuroepithelial tumor. **Am. J. Clin. Pathol.**, **97**: 398-401, 1992.
157. PRAYSON, R.A.; ESTES, M.; MORRIS, H.H. - Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. **Epilepsia**, **34**: 609-615, 1993.
158. PRAYSON R.A.; ESTES, M.E. - Cortical dysplasia: A histopathological study of 52 cases of partial lobectomy in patients with epilepsy. **Hum. Pathol.**, **26**: 493-500, 1995.
159. QUIRK, J.A.; KENDALL B.; KINKSLEY, D.P.E.; BOYD, S.G.; PITT, M.C. - EEG features of cortical dysplasia in children. **Neuropediatrics**, **24**: 193-199, 1993.
160. RAKIC, P - Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. In: Boer, G.J.; Feenstra, M.G.P.; Mirmiran, M.; Swaab, D.F.; Van Haaren, F. (eds.). - **Progress in Brain Research**, vol. 73. Amsterdam, Elsevier, 1988, p.15-37.
161. RAKIC, P. - Specification of cerebral cortical areas. **Science**, **241**: 170-176, 1988.
162. RAMON Y CAJAL, S. - **Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés**, vol. 2. Paris, Maloine, 1911, p. 847-861.
163. RASMUSSEN, T.; OLSZWESKI, J.; LLOYD-SMITH, D.L. - Focal seizures due to chronic localized encephalitis. **Neurology**, **8**: 435-455, 1958.

164. RAYMOND, A.A.; FISH, D.R.; STEVENS, J.M.; SISODIYA, S.M.; ALSANJARI, N.; SHORVON, S.D. - Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 57:1195-1202, 1994.
165. RAYMOND, A.A.; FISH, D.R.; SISODIYA, S.M.; ALSANJARI, N.; STEVENS, J.M.; SHORVON, S.D. - Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*, 118: 629-660, 1995.
166. REUTENS, D.C.; BERKOVIC, S.F.; KALNINS, R.M.; McKELVIE, P.; SALING, M.M.; FABINYI, G.C.A. - Localised neuronal migration disorder and intractable epilepsy: a prenatal vascular etiology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56:314-316, 1993.
167. RICCI, S.; CUSMAI, R.; FARIELLO, G.; FUSCO, L.; VIGEVANO, F. - Double cortex: a neuronal migration anomaly as a possible cause of Lennox-Gastaut syndrome. *Arch. Neurol.*, 49: 61-64, 1992.
168. RICHMAN, D.P.; STEWART, R.M.; CAVINESS, V.S. Jr. - Cerebral microgyria in a 27-week fetus: an architectonic and topographic analysis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 33: 374-384, 1974.
169. RICHMAN, D.P.; STEWART, R.M.; HUTCHINSON, J.W.; CAVINESS, V.S. - Mechanical model of brain convolutional development. *Science*, 189: 18-21, 1975.
170. ROBAIN, O. - Introduction to the pathology of cerebral cortical dysplasia. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 1-9.
171. ROBAIN, O.; FLOQUET, C.H.; HELDT, N.; ROZENBERG, F. - Hemimegalencephaly: a clinicopathological study of four cases. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 14: 125-135, 1988.
172. ROBAIN, O.; GELOT, A. - Neuropathology of hemimegalencephaly. In: Guerrini R.; Andermann, F.; Canapicchi, R.; Roger, J.; Zifkin, B.G.; Pfanner, P. (eds). *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 89-92.
173. ROSEN, G.D.; PRESS, D.M.; SHERMAN, G.F.; GALABURDA, A.M. - The development of induced cerebrocortical microgyria in the rat. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 51:601-611, 1992.
174. ROPER, S.N., HOUSER, C.R. - Experimentally induced heterotopias contain GAD-immunoreactive neurons. *Epilepsia*, 33 (Suppl. 3): 75, 1992.
175. SARNAT, H.B. - Disturbances of late neuronal migrations in the perinatal period. *A.J.D.C.*, 141:969-979, 1987.
176. SARNAT, H. - **Cerebral Dysgenesis: Embryology and Clinical Expression**. New York, Oxford University Press, 1992.
177. SCHLAGGAR, B.L.; O'LEARY, D.D.M. - Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex. *Science*, 252: 1556-1560.
178. SCHOMER, D.L. - Focal status epilepticus and epilepsy partialis continua in adults and children. *Epilepsia*, 34(Suppl. 1): s29-s36, 1993.
179. SCHULL, W.J.; NISHITANI, H.; HASUO, K.; KOBAYASHI, T.; GOTO, I.; OTAKE, M. - Brain abnormalities among the mentally retarded prenatally exposed atomic bomb survivors. **Technical Report - Radiation Effects Research Foundation**, 1-13, 1991.

180. SHATZ, C.J. - Dividing up the neocortex. **Science**, 258:237-238, 1992.
181. SHIELDS, D.; DUCHOWNY, M.S.; HOLMES, G.L. - Surgically remediable syndromes of infancy and early childhood. In: Engel, J.Jr. (ed). **Surgical Treatment of the Epilepsies, Second edition**. New York, Raven Press, 1993, p. 35-48.
182. SIDMAN R.L.; RAKIC, P. - Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review. **Brain Res.**, 62:1-35, 1973.
183. SILVA, L.F.; PALMINI, A.; DA COSTA, J.C.; ANDERMANN, F.; PAGLIOLI-NETO, E.; PAGLIOLI, E.; CALCAGNOTTO, M.E.; DUBEAU, F.; OLIVIER, A.; ANSELMI, O.E.; AESSE, F.; KUZMIK, C. - MRI-invisible rolandic cortical dysplasia presenting with intractable epilepsy partialis continua: The ominous question of unsuspected bilateral symmetrical lesions. **Epilepsia**, 36 (Suppl.4): 15, 1995.
184. SINGER, H.S.; CHIU, A.Y.; MEIR, F.K.; MORELL, P.; NELSON, P.G.; TENNEKON, G. - Advances in understanding the development of the nervous system. **Curr. Opin. Neurol.**, 7: 153-159, 1994.
185. SMITH, A.S.; BLASER, S.I.; ROSS, J.S.; WEINSTEIN, M.A. - Magnetic resonance imaging of disturbances in neuronal migration: Illustration of an embryologic process. **Radiographics**, 9: 509-522, 1989.
186. SO, N.K.; GLOOR, P. - Electroencephalographic and electrocorticographic findings in chronic encephalitis of the Rasmussen type. In: ANDERMANN, F. (ed). **Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's syndrome**. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991, p. 37-45.
187. STEWART, R.M.; RICHMAN, D.P.; CAVINESS, V.S. Jr. - Lissencephaly and pachygyria: an architectonic and topographical analysis. **Acta Neuropathol.**, 31:1-12, 1975.
188. STITT, T.N.; GASSER, U.E.; HATTEN, M.E. - Molecular mechanisms of glial-guided neuronal migration. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 633:113-121, 1991.
189. TAYLOR, D.C.; FALCONER, M.A.; BRUTON, C.J.; CORSELLIS, J.A.N. - Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 34: 369-387, 1971.
190. THOMAS, J.E.; REAGAN, T.J.; KLASS, D.W. - Epilepsia partialis continua; A review of 32 cases. **Arch. Neurol.**, 34: 266-275, 1977.
191. TROTTIER, S.; EVRARD, B.; BIRABEN, A.; CHAUVEL, P. - Altered patterns of catecholaminergic fibers in focal cortical dysplasia in two patients with partial seizures. **Epilepsy Res.**, 19: 161-179, 1994.
192. TOWNSEND, J.T.; NIELSEN, S.L.; MALAMUD, N. - Unilateral megalencephaly: Hamartoma or neoplasia? **Neurology**, 25: 448-453, 1975.
193. VIGEVANO, F.; BERTINI, E.; BOLDRINI, R.; BOSMAN, C.; CLAPS, D.; DI CAPUA, M.; DI ROCCO, C.; ROSSI, G.F. - Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: Benefits of hemispherectomy. **Epilepsia**, 30: 833-843, 1989.
194. VIGEVANO, F.; BERTINI, E.; CLAPS, D.; CUSMAI, R.; DI CAPUA, M.; FARIELLO, G.; FUSCO, L.; GRANATA, T.; RICCI, S. - Emimegalencefalia: correlazione tra neuroimaging, dati neurofisiologici ed evoluzione clinica. **Boll. Lega. It. Epil.**, 74:157-159, 1991.
195. VINTERS, H.V.; DE ROSA, M.J.; FARRELL, M.A. - Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms. **Epilepsia**, 34: 772-779, 1993.

196. VITAL, A.; RIVEL, J.; LOISEAU, H.; MARCHAL, C.; ROUGIER, A.; VITAL, C. - Histopathologie de 110 cortectomies pour épilepsie pharmacorésistante. **Rev. Neurol. (Paris)**, 150:33-38.
197. VOGT, ASTWARATUROW, M. - Über angeborene Kleinhirnerkrankungen mit Beiträgen zur Entwicklungsgeschichte des Kleinhirns. **Arch. Psychiatr. Nervenkr.**, 49:75-201, 1912.
198. WALSH, C.; CEPKO, C.L. - Cell lineage and cell migration in the developing cerebral cortex. **Experientia**, 46: 940 - 947, 1990.
199. WALSH, C.; CEPKO, C. - Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the cerebral cortex. **Science**, 255:434-440, 1992.
200. WALSH, C.A. - Neuronal identity, neuronal migration, and epileptic disorders of the cerebral cortex. In: SCHWARTZKROIN, P.A.; MOSHÉ, S.L.; NOEBELS, J.L.; SWANN, J.W. (eds). **Brain Development and Epilepsy**. New York, Oxford University Press, 1995, p.122-143.
201. WIESER, H.G.; GRAF, H.P.; BERNOULLI, C.; SIEGFRIED, J. - Quantitative analysis of intracerebral recordings in epilepsy partialis continua. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 44: 14-22, 1978.
202. WOLPERT, S.M.; COHEN, A.; LIBENSON, M.H. - Hemimegalencephaly: a longitudinal MR study. **A.J.N.R.**, 15: 1479-1482, 1994.
203. YAKOVLEV, P.I.; WADSWORTH, R.C. - Schizencephalies. A study of the congenital cleft in the cerebral mantle. I. Clefts with fused lips. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 5:116-130, 1946.

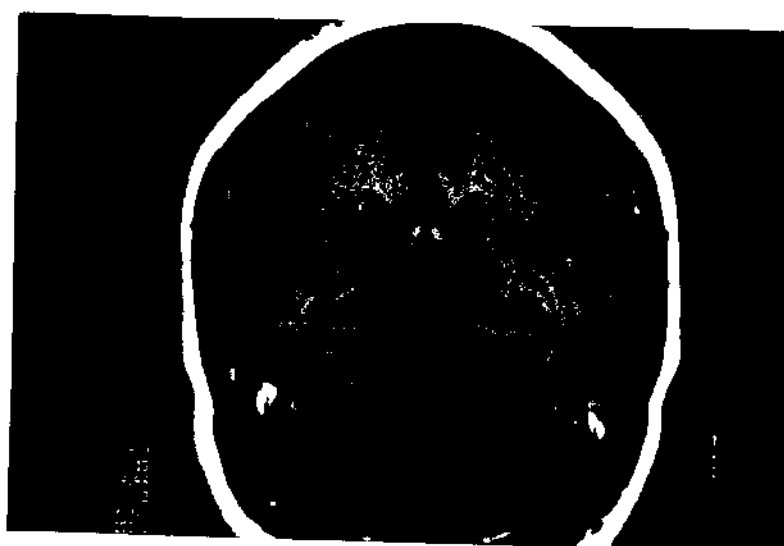
X Apêndice I



A



B



C

Figura 1: Estudos de imagem por ressonância magnética ponderadas em T1, em 3 pacientes com polimicrogiria (PMG). 1A mostra, em um corte axial, uma área de PMG na região parietal direita. Note a característica atrófica do tecido cerebral associado, em forma de cunha. 1B mostra uma PMG perisilviana em um corte sagital, novamente com nítidas características atróficas, enquanto 1C mostra um quadro em tudo semelhante, porém com distribuição bilateral e simétrica numa imagem coronal.

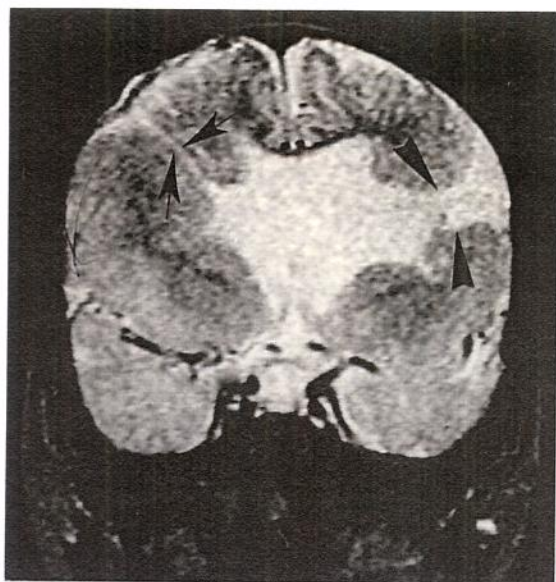


Figura 2: Imagem coronal por ressonância magnética (RM), ponderada em T2, mostra esquizecefalia com fendas abertas à esquerda (setas maiores) e com fendas apostas à direita (setas menores).

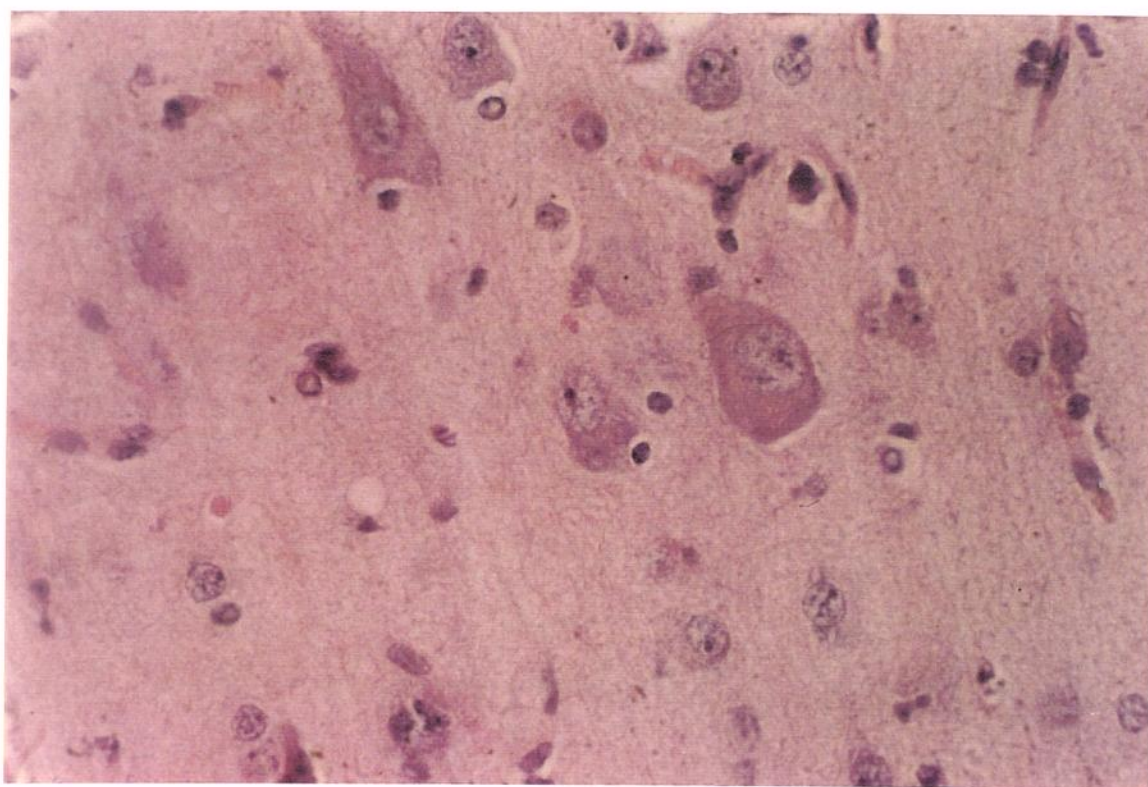
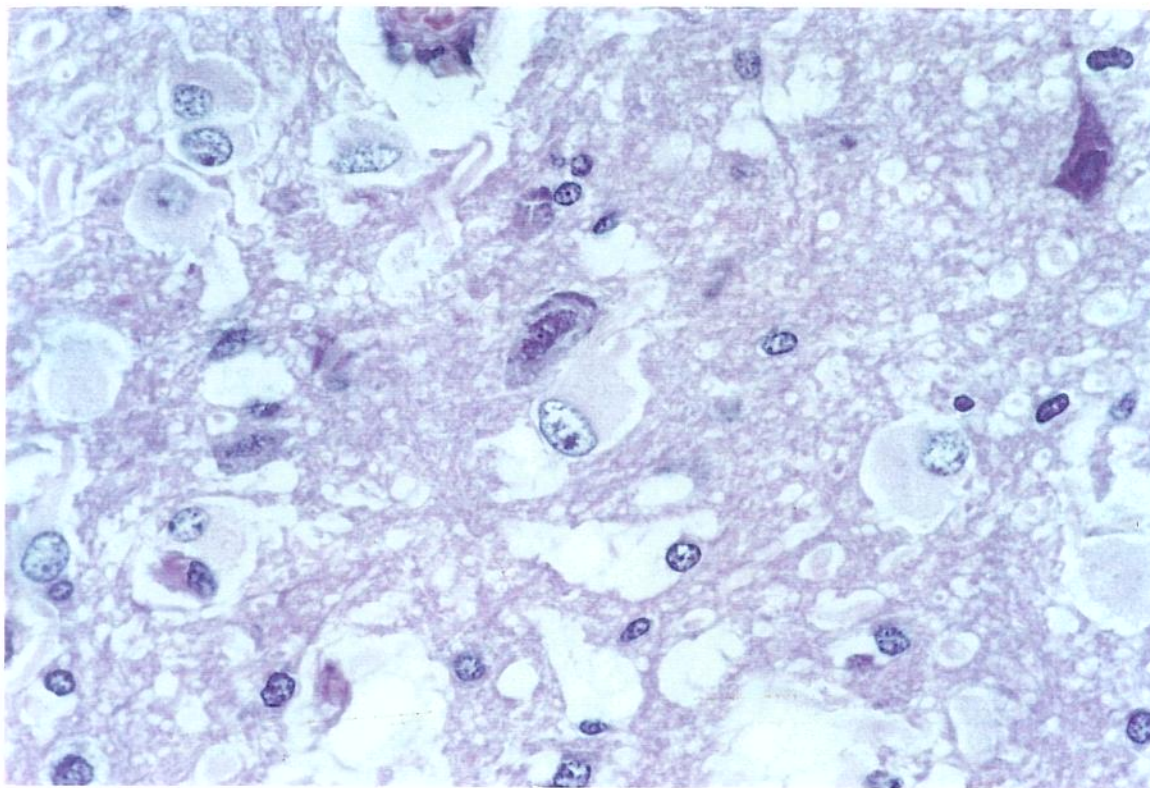


Figura 3: Secção histopatológica corada pela hematoxilina-eosina (HE X 40), mostrando neurônios gigantes, displásicos, posicionados de forma desordenada no córtex.

A



B

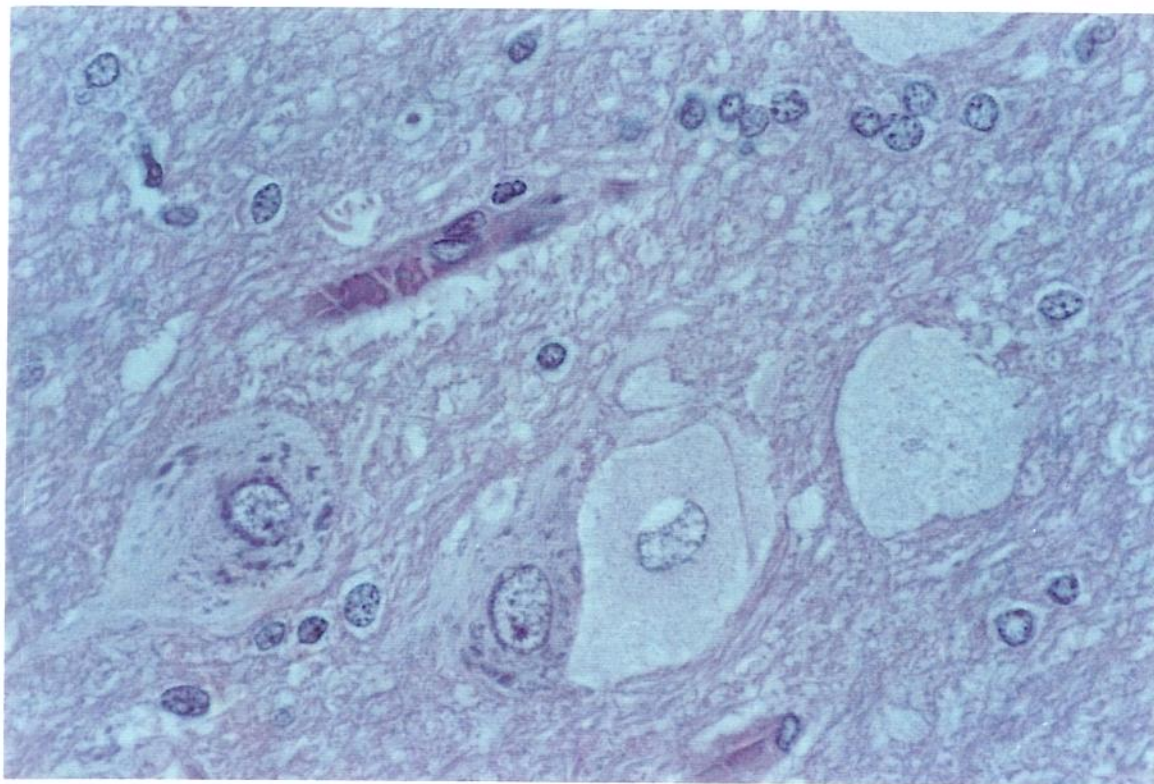


Figura 4: Secções histológicas coradas pela H-E (X40). Tanto em A quanto em B observam-se células em balão, com citoplasma eosinofílico e volume aumentado. Na parte inferior de 4B observa-se um célula em balão apostada a um neurônio displásico (com substância de Nissl vesicular ao redos do núcleo).

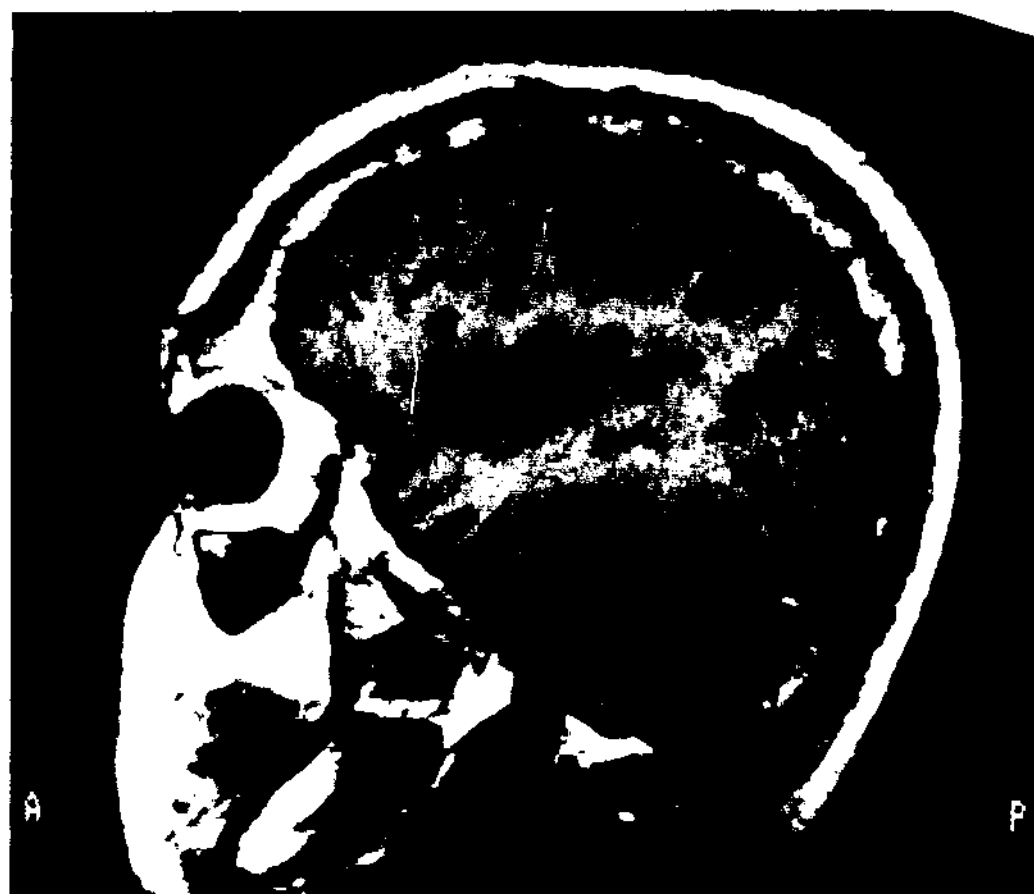
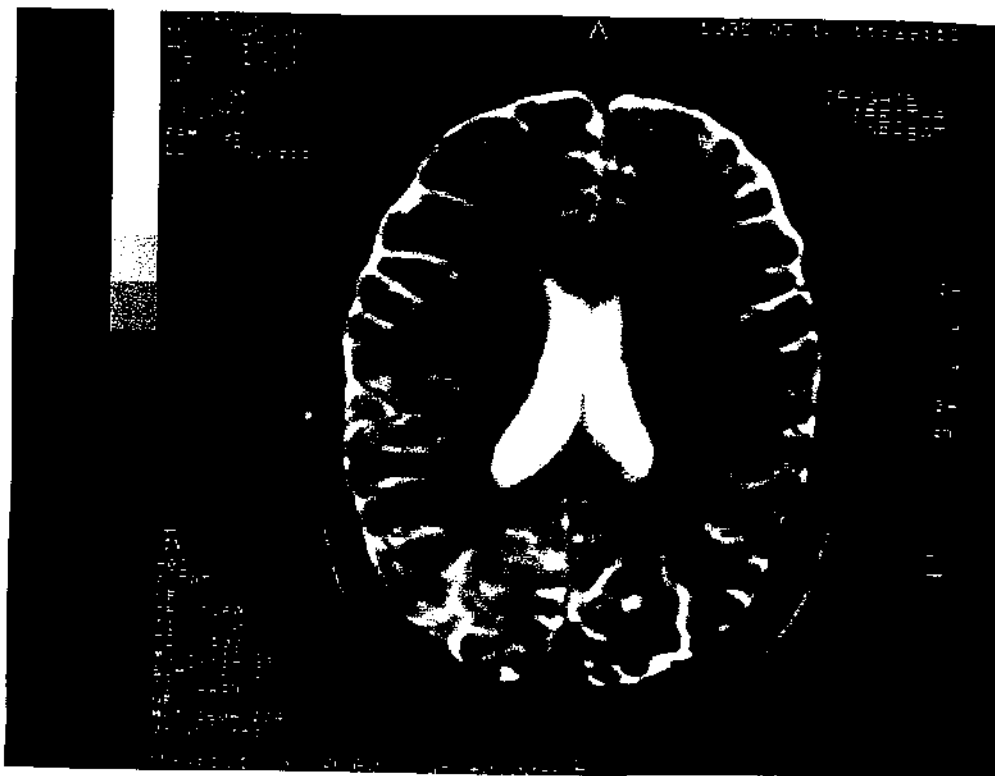


Figura 5: Imagem sagital de RM ponderada em T1 mostra lesão caracterizada por aumento da espessura da substância cinzenta cortical na região centro-parietal em paciente com displasi cortical focal tipo Taylor (DCFTT).

A



B

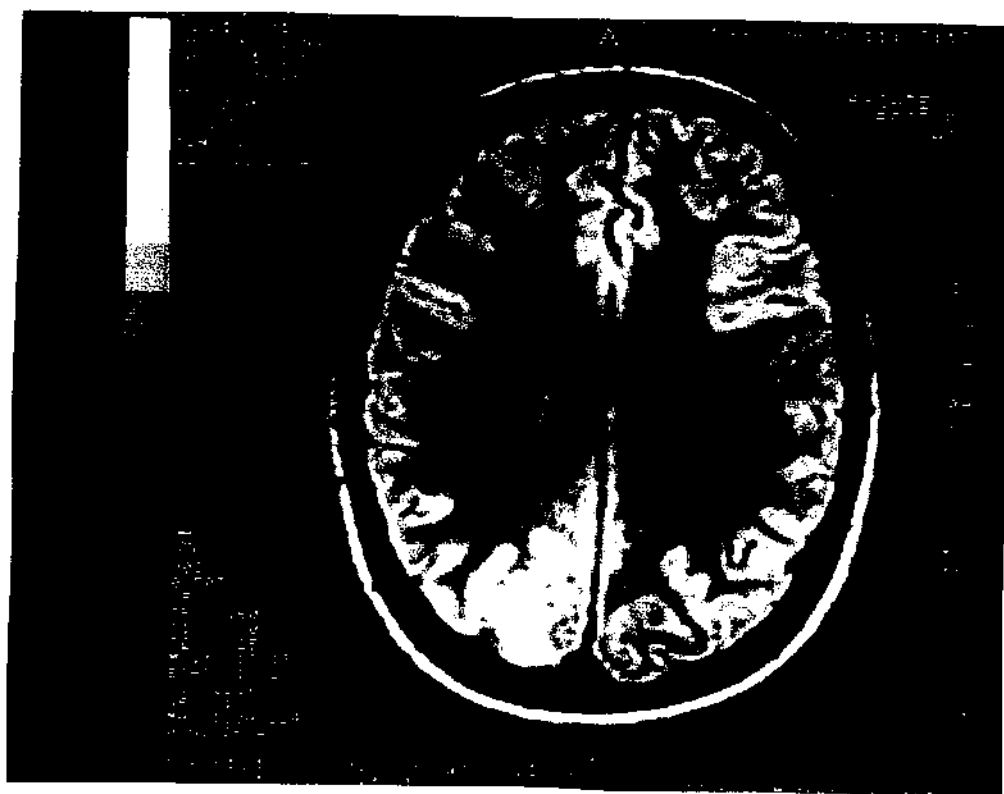


Figura 6: Estudos de imagem por RM mostram cortes axiais sequenciais ponderados em T2 (A e B) nos quais observa-se um borramento da transição córtico-subcortical na região occipital direita em paciente com DCFTT.



Figura 7: Imagem axial por RM ponderada em T2, mostra aumento focal da intensidade do sinal imediatamente subcortical a zona de espessamento do córtex na região parietal em paciente com DCFTT.

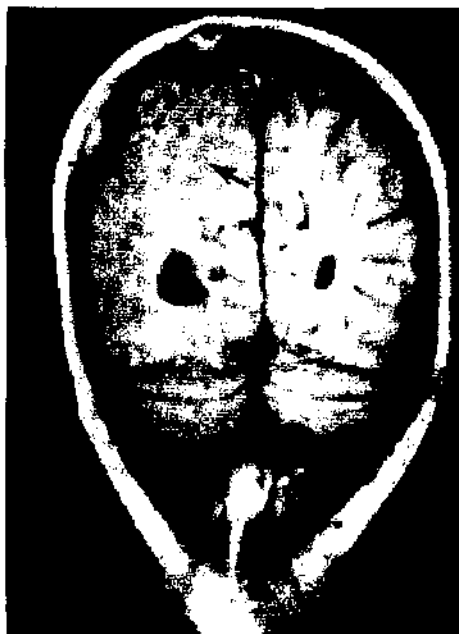


Figura 8: Imagem coronal por RM ponderada em T1 mostra que o hemisfério direito tem maior volume que o esquerdo, o ventrículo lateral ipsilateral está dilatado, e existe uma área focal (seta) de aumento da espessura de substância cinzenta. Este padrão caracteriza imagem de hemimegalencefalia.



Figura 9: Imagem sagital por RM ponderada em T1 mostra grumos neuronais em situação heterotópica estendendo-se desde o epêndima do corno temporal do ventrículo lateral em direção ao córtex parietal. Note desorganização do padrão giral na região parietal.

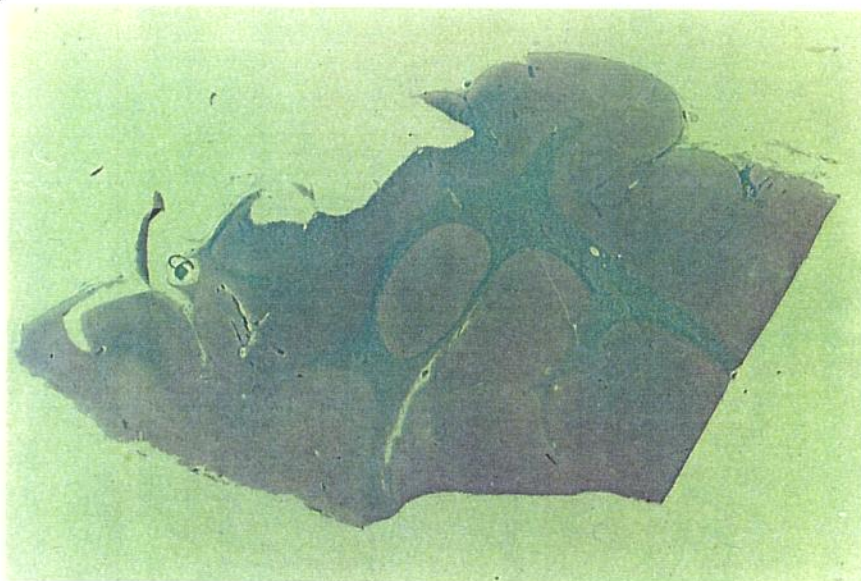


Figura 10: Secção histopatológica de tecido excisado cirúrgicamente, em paciente com heterotopias nodulares subcorticais associadas à epilepsia refratária. Note coleções nodulares de neurônios (com coloração idêntica à substância cinzenta cortical) localizadas como "ilhas" na substância branca subcortical.

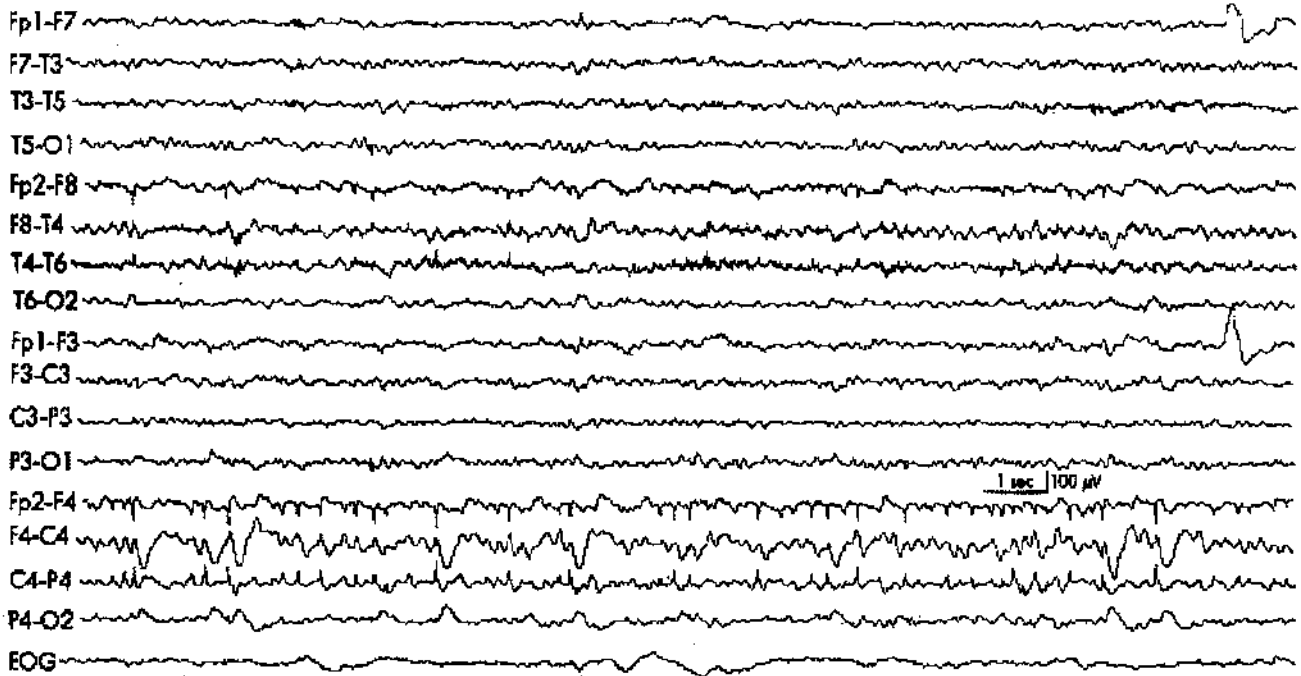


Figura 11: Eletrencefalograma em vigília mostra descargas epileptogênicas contínuas (DEC-EEG) na região fronto-central direita em paciente com DCFTT.

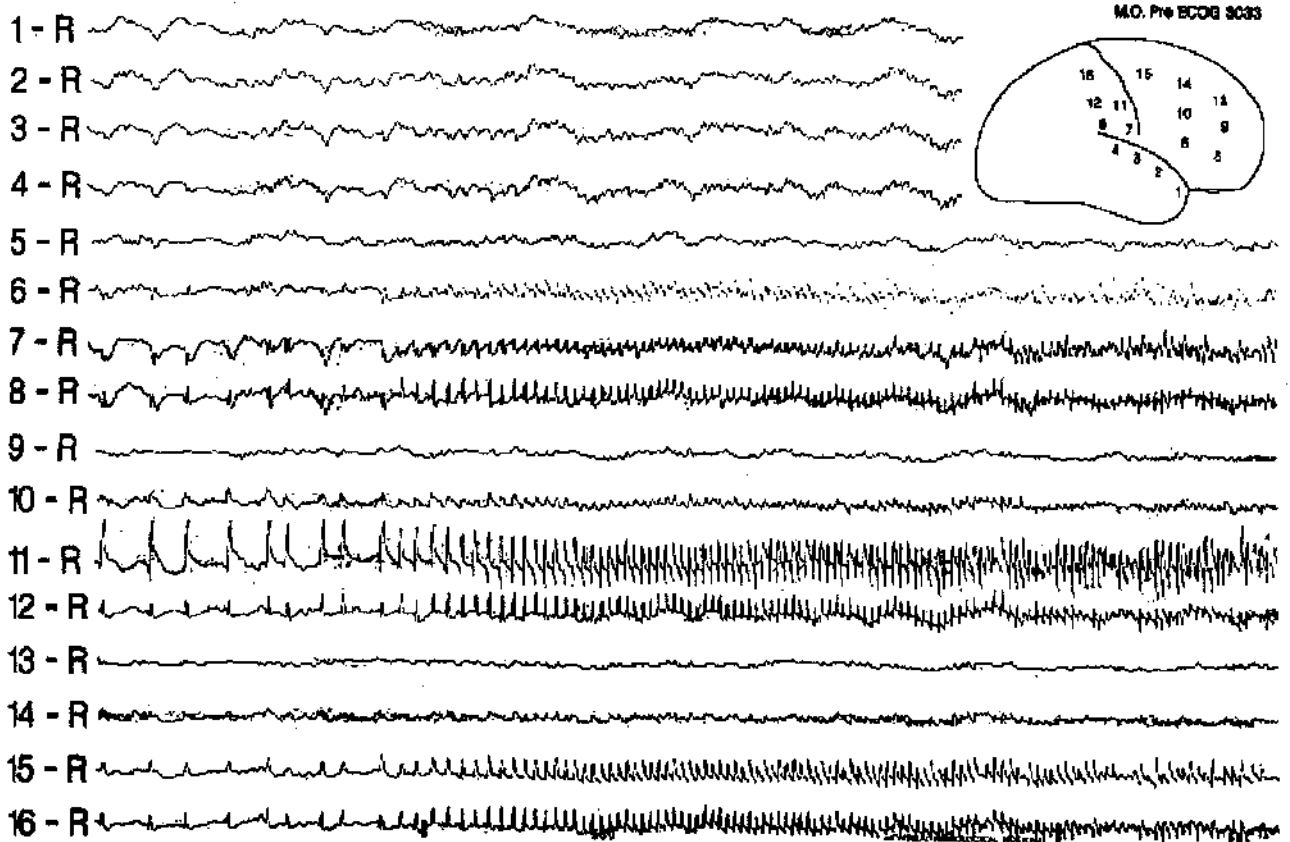


Figura 12: Traçado eletrocorticográfico trans-operatório em paciente com DCFTT mostra crise eletrográfica focal nas regiões peri-rolândicas.

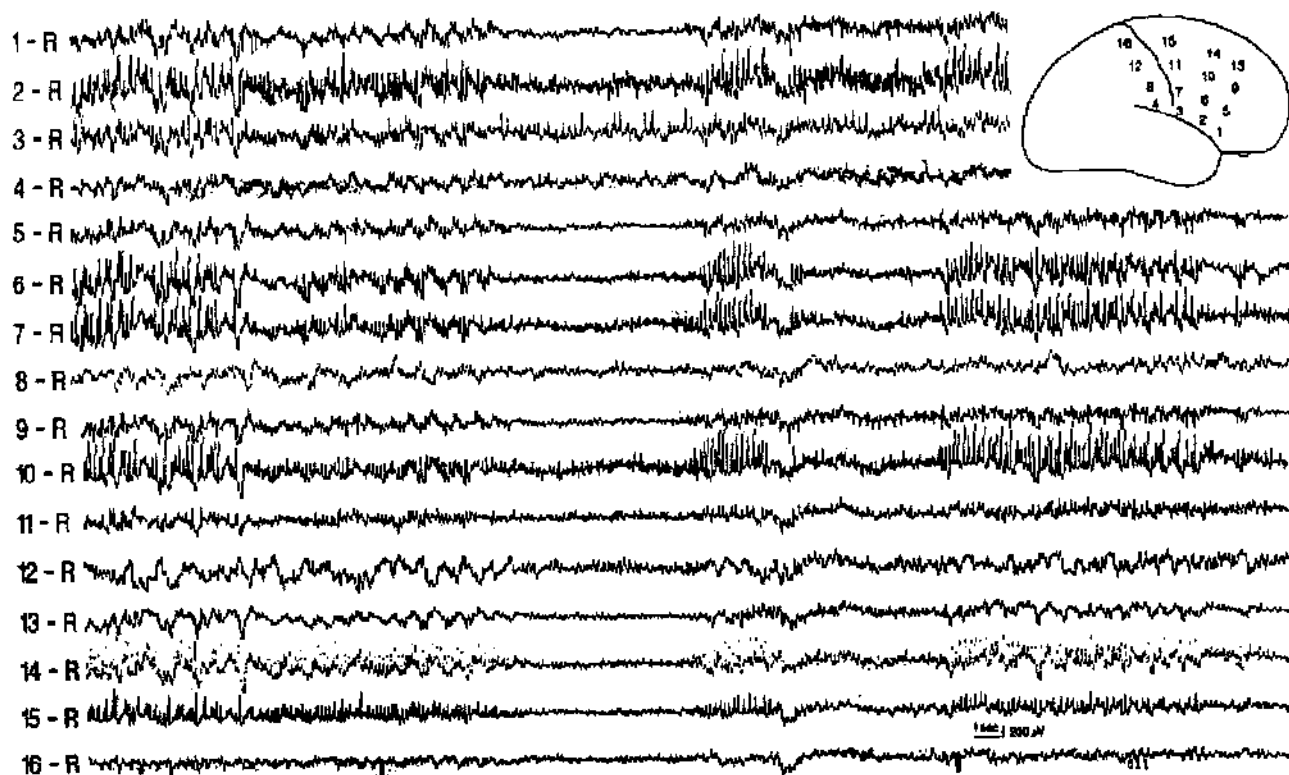


Figura 13: Traçado eletrocorticográfico trans-operatório em paciente com DCFTT mostra surtos repetidos de polipontas em alta frequência, nas regiões fronto-centrais.

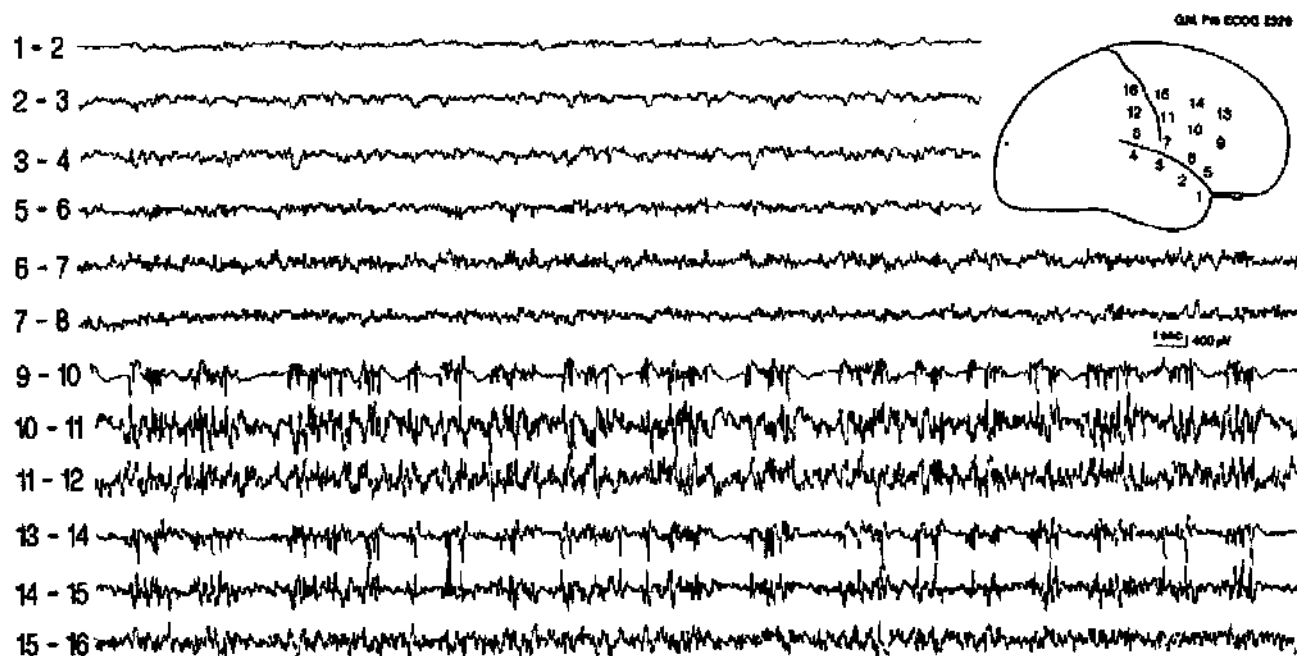


Figura 14: Traçado eletrocorticográfico trans-operatório em paciente com DCFTT mostra descargas de pontas semi-rítmicas, contínuas, nas regiões superiores do córtex fronto-central.

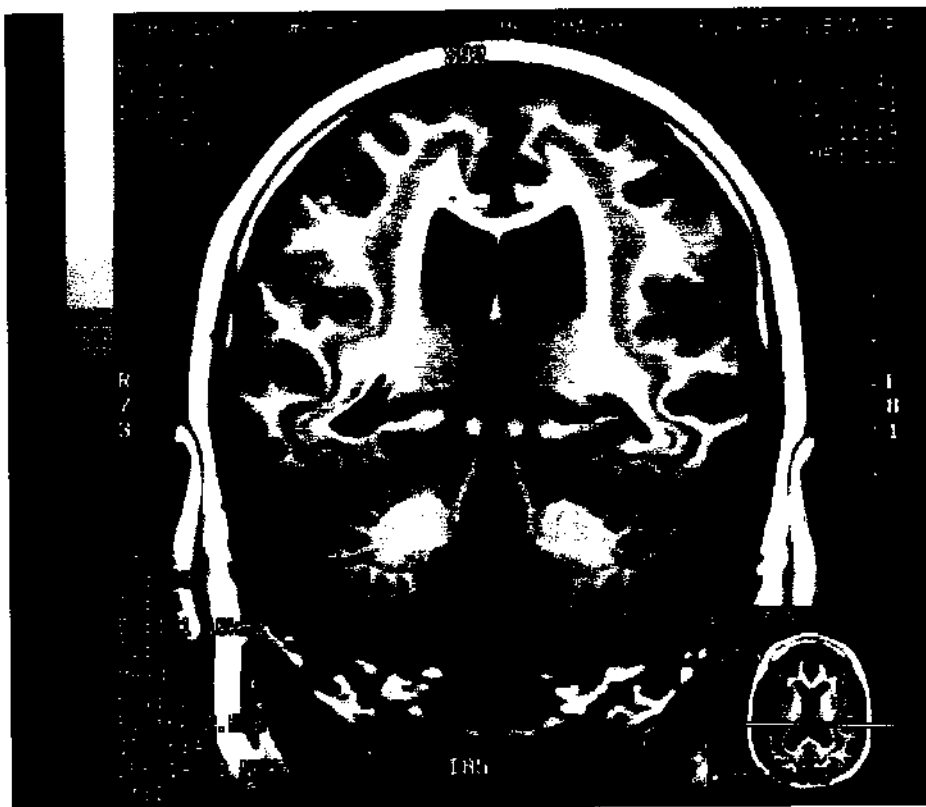


Figura 15: Imagem por RM ponderada em T1 no plano coronal mostra faixa ("banda") de neurônios heterotópicos na forma de uma lâmina de substância cinzenta localizada subcorticalmente. Note que entre o córtex "verdadeiro" e a lâmina de heterotopia observa-se uma camada de substância branca que forma as fibras em "U", preservadas nesta entidade. Os ventrículos laterais estão moderadamente dilatados.

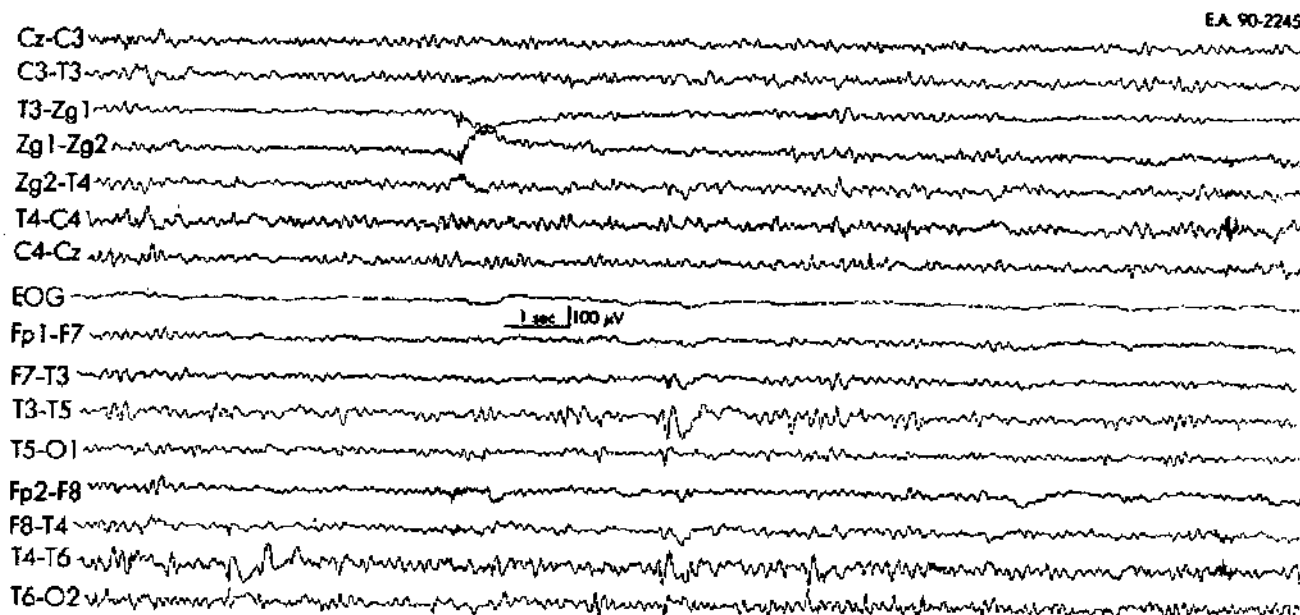


Figura 16: Traçado eletrencefalográfico em vigília mostra ritmos de base normais em paciente com a "síndrome do córtex duplo" (SCD). Note, ainda, descargas epileptogênicas focais nas regiões posteriores.

Lee Kyu-jung, 17/F, Double Cortex Syndrome, 94-9-10



Figura 17: Traçado eletrencefalográfico em vigília mostra lentificação difusa e bastante significativa dos ritmos de base em paciente com a (SCD). Note surtos generalizados de descargas epileptogênicas seguidas de ondas lentas, porém com nítido predomínio do campo elétrico nas regiões posteriores. Este predomínio também é verificado na distribuição das descargas focais associadas.



Figura 18: Imagem por RM ponderada em T1 mostra polimicrogiria perisilviana bilateral. Este paciente não tinha história de epilepsia partialis continua (EPC).

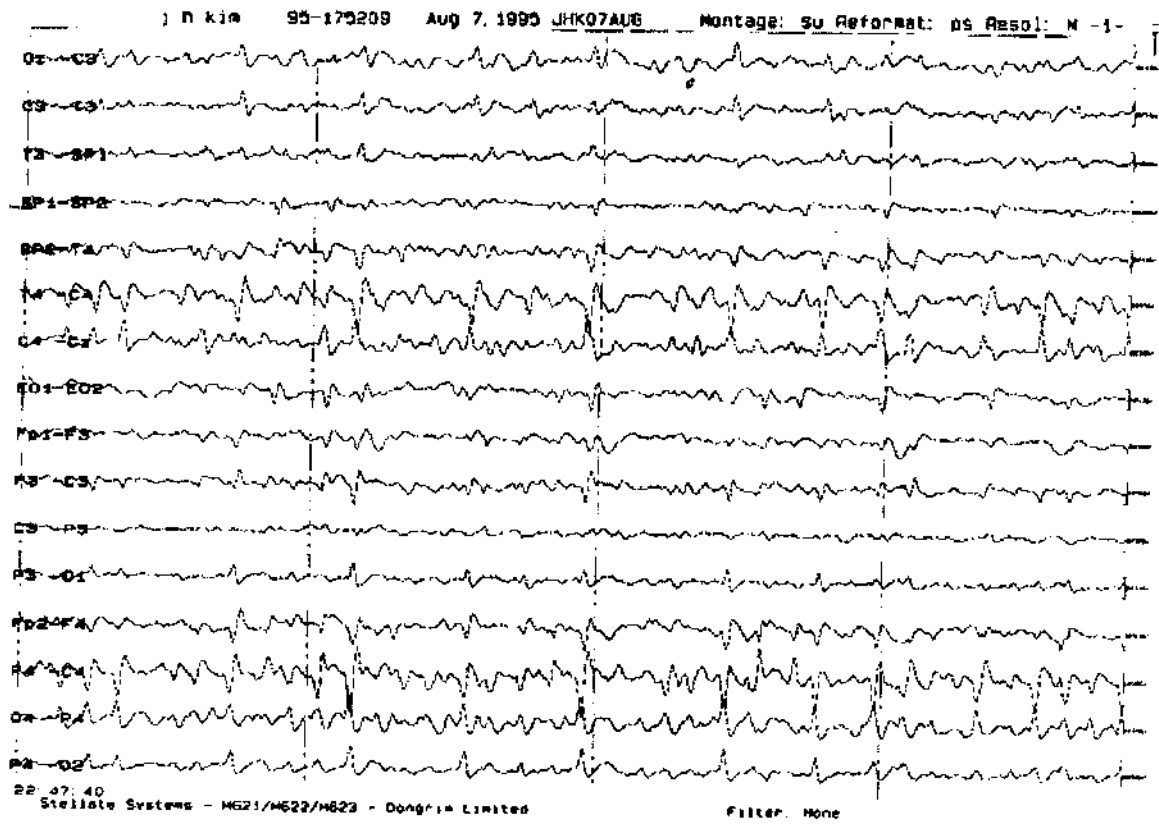
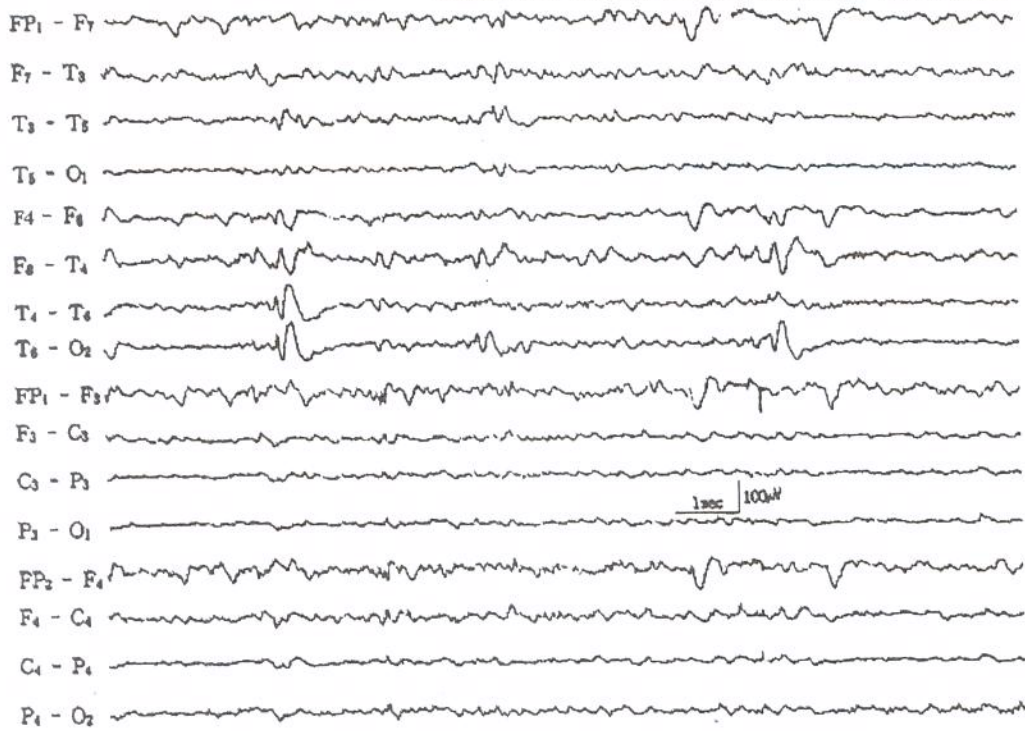


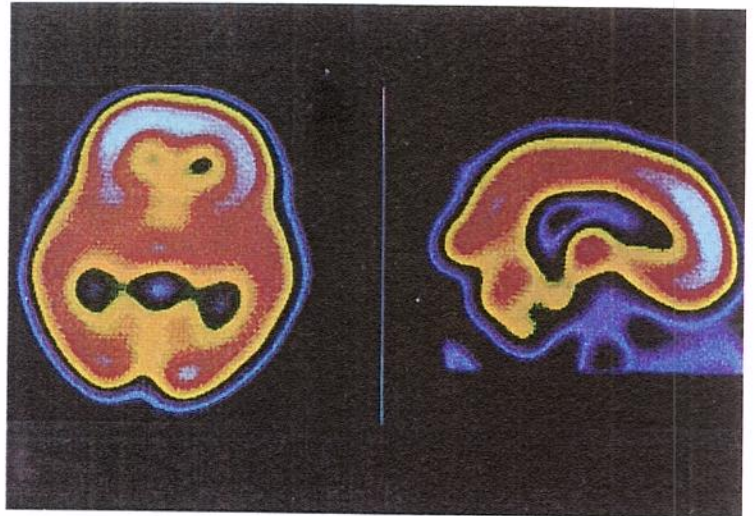
Figura 19: Traçado eletrencefalográfico em vigília mostra DEC-EEG localizadas na região rolândica direita em paciente com EPC.



A



B



C

Figura20: Evidências de acentuação da disfunção cortical em paciente com a SCD. Observa-se descargas epileptogênicas focais na região temporal direita ao EEG (A) e hipoperfusão interictal ao SPECT nas regiões posteriores (C). Ambas as alterações localizadas ocorrem a despeito de heterotopia laminar difusa à RM (B).

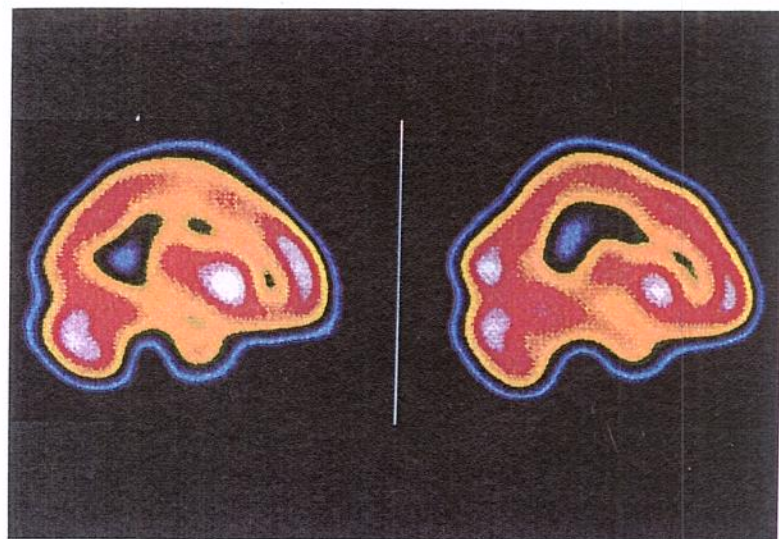
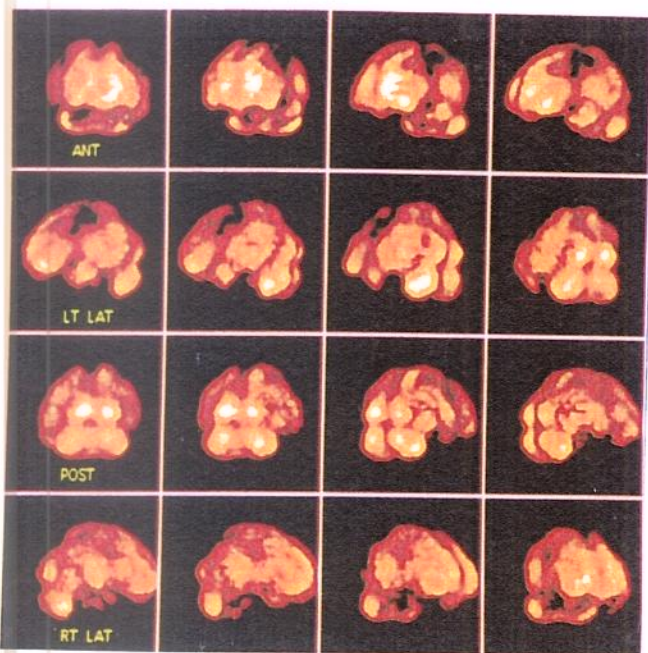
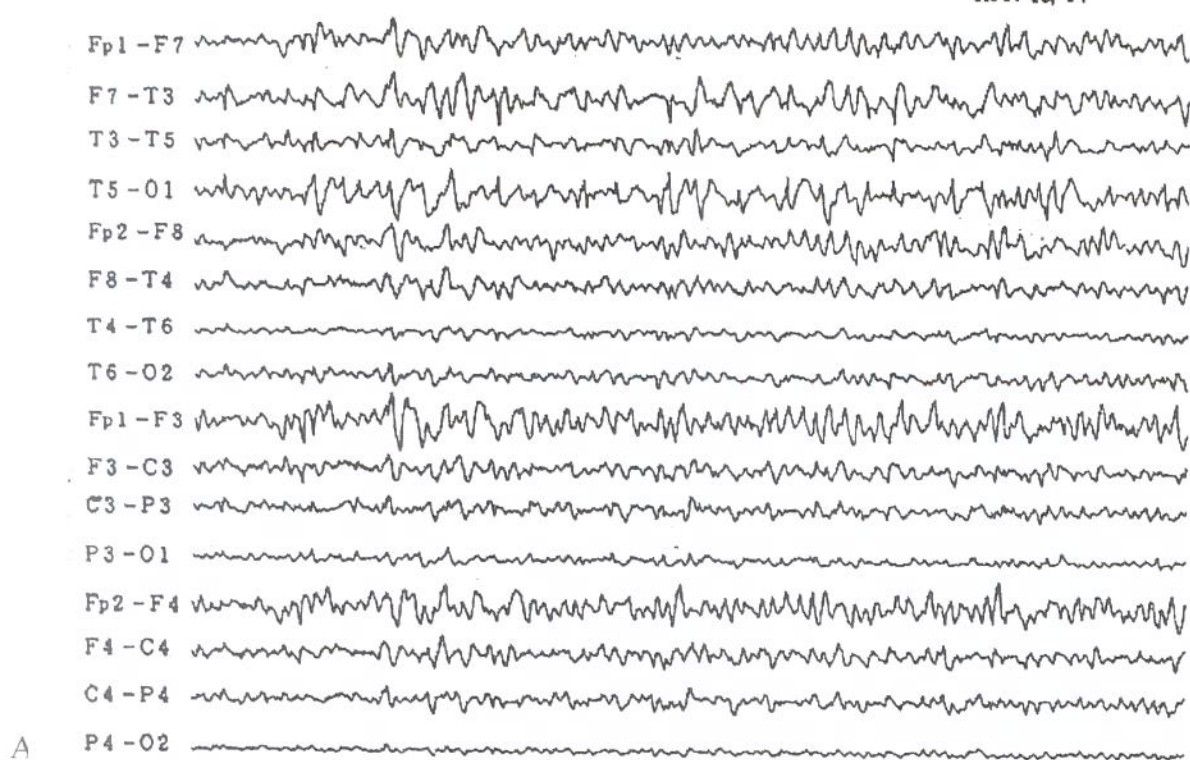
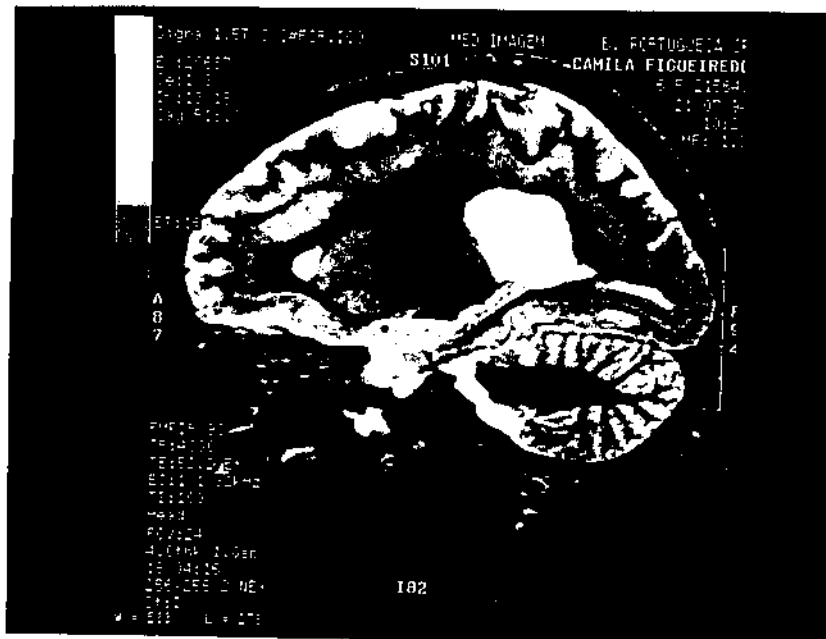


Figura 21: Evidências de acentuação focal da disfunção cortical em outra paciente com a SCD. Note descargas epileptogênicas interictais e atividade lenta focal predominando no lobo temporal esquerdo (A). Além disto, o SPECT interictal mostra área focal de hipoperfusão (B e C), localizada na região rolândica esquerda.



A



B

Figura 22: Imagens por ressonância magnética em 2 pacientes distintas com a SCD, enfatizando o aspecto difuso da heterotopia laminar subcortical observado na maioria dos casos. Em A, uma secção sagital ponderada em T2, verifica-se que a heterotopia estende-se do polo frontal ao polo occipital. Em B, corte axial em T1 mostra, também, extensão ântero-posterior da heterotopia.

XI Apêndice II

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pte, Inicializ. idade*, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal e/ou displásica)	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG	Origem das crises - EEG intracraniano (desc. isoladas)	Zona irritativa ao ECoG (desc. isoladas)
#1, KH, 26, F	9 anos	17 anos	CPC, Sec G	Ausente	Normal Hemiparesia D	TC 1 - S/ alt displ ins E, Op F	Bitemporal	Temporal D	N/A	Temporal D
#2, CK, 19, M	1 ano	18 anos	CPC, P Mot	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	F - C E	Indefinida	N/A	Frontal E (parasag)
#3, AL, 17, F	6 anos	11 anos	P Mot, Sec G Drop att, CPC	EPC	Hemip D Mocl MSD	RM 1 - Macroq F-C parasag E	Rolândica E	Indefinida	N/A	F - C E
#4, CF, 9, M	4 anos	5 anos	P Mot, Sec G Drop att, CPC	Ausente	Hemip E Hemiparesia E	RM 1 - Macroq lobos paria D	Vértex rolândico D	Vértex central	N/A	Rolândica D (parasag)
#5, CHL, 27, M	13 anos	5 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Normal	RM 2 - Macroq silviana D	Temporal D	C - T bilat	N/A	C - T D
#6, LM, 29, F	5 anos	24 anos	CPC, Sec G Drop att	EPC	Hemip D Hemiparesia D	RM 2 - Macroq T-P E	F-C-T-P E	Indefinida	N/A	C - P E
#7, AB, 22, F	8 anos	14 anos	CPC, PS Drop att	Ausente	Hemip E Hemiparesia E	TC 1 - Macroq T-P D	Temporal D	Indefinida	N/A	C-T-P D
#8, NL, 31, M	12 anos	19 anos	CPC, Sec G	Ausente	Normal	RM 2 - Macroq T post- P D	F-T D Temporal E	Indefinida	N/A	F - T D
#9, LL, 18, M	10 anos	8 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Hemip D	RM 2 - Macroq F-T-palis E	Temporal E	Indefinida	N/A	T - P E
#10, EL, 13, F	4 anos	8 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	F-T-O D	Indefinida	N/A	T-P-O D
#11, OM, 11, F	4 anos	7 anos	P Mot, Sec G Drop att	Ausente	Hemip D	RM 1 - Macroq Rolândica E	F-C-T E	F-C E	N/A	Pós-central E
#12, MT, 20, F	1 ano	19 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	Frontal D	Indefinida	N/A	F - C D
#13, CL, 19, M	10 anos	9 anos	CPC, Sec G Drop att	Generalizado motor	Normal	TC 1 - Ctx anormal C-T-P D	Bitemporal (independente)	Temporal bilateral	N/A	C - T D
#14, AP, 5, F	1 ano	4 anos	P Mot, Sec G	Generalizado motor	Hemip E Hemiparesia E	TC 1 - Ctx anormal Frontal D	F-C-P D	Indefinida	N/A	F - C D
#15, SB, 7, F	1 ano	6 anos	P Mot, Sec G Drop att	Generalizado motor	Normal	RM 2 - Macroq F - C D	F-C-P D	Indefinida	N/A	F - C D
#16, LN, 13, M	1 ano	12 anos	CPC, P Mot Sec G	Ausente	Normal	RM 2 - Macroq Frontal D	F-T D	F-T D	F - D	Frontal D

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pte. Iniciais, idade*, sexo	Descargas cont. ao EEG, Localização	Descargas cont. ao EEG pré-esc, Localização	Descargas cont. ao EEG pré-esc, Localização	Região excitada	Extensão da excitação da lesão	Ext. da excitação da zona irritativa ao EEG	Ext. da excitação da zona irritativa ao EEG	Displásico histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#1, KH, 26, F	EEGs não disponíveis	Ausentes Temporais E	N/A	T ant. D	N/A	Total	Total	N - Displásicos não examinado	B	7 anos	N/A
#2, CK, 19, M	Presentes Frontais E	Presentes Frontais E	Desapareceram	Frontal E	Completa	Parcial	Total	N - Displásicos	A	5 anos	N/A
#3, AL, 17, F	Presentes F - C E	Ausentes	N/A	F - C E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	B	5 anos	N/A
#4, CF, 9, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	F - C D	Completa	Total	Total	N - Displásicos Células em balão	B	5 anos	N/A
#5, CM, 27, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Tec displásico não examinado	D	9 anos	N/A
#6, LM, 29, F	Presentes C - P E	Presentes C - P E	Desapareceram	Parietal E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	B	2 anos	N/A
#7, AB, 22, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. E	Inferior a 50%	Total	Parcial	N - Displásicos	C	3 anos	N/A
#8, NL, 31, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	C	3 anos	N/A
#9, LL, 18, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. E	Inferior a 50%	Total	Parcial	Tec displásico não examinado	D	3 anos	N/A
#10, EL, 13, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	Presentes T - D	Persistiram	Temporal D	Inferior a 50%	Total	Parcial	N - Displásicos	D	2 anos	N/A
#11, CM, 11, F	Presentes Rolândicos E	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Rolândica E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Tec displásico não examinado	B	5 anos	N/A
#12, MT, 20, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Inferior a 50%	Total	Parcial	N - Displásicos	D	2 anos	N/A
#13, CL, 19, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	C	9 anos	N/A
#14, AP, 5, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	D	9 anos	N/A
#15, SB, 7, F	Presentes F - C D	Presentes F - C E	Persistiram	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	D	2 anos	N/A
#16, LN, 13, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos Células em balão	C	3 anos	N/A

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pac. iniciais, idade*, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal alt displásica)	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG escalpo	Origem das crises - EEG intracranesno	Zona irritativa ao EEG (desq. isoladas)
#17, CT, 8, M	2 anos	6 anos	CPC, P Mot, Sec G	Ausente	Hemip E	TC 1 - S/ alt displ	F-C-T D	Indefinida	N/A	F - C D
#18, DF, 12, M	1 ano	11 anos	CPC, Sec G	Ausente	Normal	TC 1- Ctx. anormal Obito-F D	F-C-T D	Indefinida	N/A	Frontal D
#19, MK, 19, M	9 anos	10 anos	P Mot, CPC, Sec G	Ausente	Incoordenação mão D	RM 2 - Macrogl + calcif F E (bi-ateronria)	Bifrontal	Indefinida	N/A	Frontal E
#20, GM, 19, M	1 anos	18 anos	CPC, Sec G	Generalizado motor	Normal	TC 1- Ctx. anormal F - C D	F -T D	Indefinida	N/A	F - C D
#21, RK, 2, F	1 anos	1 ano	P Mot, Sec G	Ausente	Normal	TC 1- Ctx. anormal Frontal E	Bilateral F-C pred Frontal E	Indefinida	N/A	F-C-P E
#22, VF, 24, M	2 anos	22 anos	P Mot, CPC	EPC	Hemip E Hemipipost E	RM 2- Macrogl Frontal D	Frontal D	Frontal D	N/A	F - C D
#23, JR, 27, F	8 anos	19 anos	P Mot, CPC	Ausente	Normal	TC 2- Macrogl Frontal D	F -T D	Frontal D	N/A	F - C D
#24, CJ, 26, M	5 anos	21 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Normal	TC 1- S/ alt displ	F-T D	Indefinida	N/A	F-C-P D
#25, KVM, 35, M	5 anos	30 anos	P Mot, Sec G	Generalizado motor	Hemip D	RM 2- Macrogl parietal E	F-C-T-P E	Indefinida	N/A	N/A
#26, TC, 5, F	2 dias	5 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip E Hemianop E	RM 2- Hemifiteg D	C-T-P-Q D	F-C D	N/A	Rt C-T-P-Q
#27, PM, 30, M	8 anos	22 anos	P Mot, Sec G	EPC	Hemip D	RM 2 - Macrogl Rolândia E	Rolândia E	Rolândia E	N/A	Lt C
#28, BM, 25, M	6 meses	24 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip E	RM 2- Macrogl Rolândia D	Rolândia D	Rolândia D	N/A	C-P
#29, OM, 21, F	18 anos	3 anos	P Mot	EPC Generalizado motor	Hemip E	RM 2 - S/ alt displ	Rolândia D	Rolândia D	N/A	Rolândia D
#30, ST, 12, F	3 anos	8 anos	CPS - Visuais, Sec G	Ausente	Hemianop D	RM 2- S/ alt displ	T-P-O E	T-O E	N/A	T-P-O E
#31, MA, 34, F	5 anos	28 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	F-C-T E	Frontal E (mesial)	F 1 E (AMS)	F-C-T E
#32, MF, 26, F	18 anos	8 anos	CPC, P Mot	EPC	Hemip D	RM 3 - S/ alt displ	C - P E C - P D	C - P E C - P D	N/A	F-C-T-P E

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pte, inicial, idade, sexo	Descargas cont. ao EEG; Localização	Descargas cont. ao EEG pré-ec; Localização	Descargas cont. ao EEG pré-ec; Localização	Região excisada	Extensão da excisão da lesão	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Diagnóstico Histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#17, CT, 8, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	D	15 anos	N/A
#18, DF, 12, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	7 anos	N/A
#19, MK, 19, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal E	Completa	Total	Total	N - Displásicos Células em baço	D	5 anos	N/A
#20, GK, 19, M	Presentes Frontais E	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Total	Parcial	N - Displásicos Células em baço	B	9 anos	N/A
#21, RK, 2, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	9 anos	N/A
#22, VF, 24, M	Ausentes	Presentes F - C D	Persistiram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	3 anos	N/A
#23, JR, 27, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	Desconhecido	Desconhecido	N/A
#24, CJ, 26, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Parietal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	Desconhecido	Desconhecido	N/A
#25, KVV, 35, M	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#26, TC, 5, F	Presentes C-T-P D	Presentes C-T-P D	N/A	T-P-Q D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	D	1 ano	N/A
#27, PH, 30, M	Presentes Rolíndicas E	Presentes Rolíndicas E	Persistiram	Frontal E Parietal E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Tco displásico não examinado	D	10 anos	N/A
#28, BK, 25, M	Presentes Rolíndicas D	Presentes Rolíndicas D	Desapareceram	T-P E MTS- C E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	B	1 ano	N/A
#29, OK, 21, F	Presentes Rolíndicas D	Presentes Rolíndicas D	Desapareceram	F - C D	N/A	Complete	Complete	N - Displásicos Células em baço	B	2 anos	N/A
#30, ST, 12, F	Presentes T-P-Q E	Presentes T-P-Q E	Persistiram	T-D E	N/A	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	2 anos	N/A
#31, MA, 34, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	Frontais E	Desapareceram	Lt F	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	B	10 anos	N/A
#32, MF, 26, F	Presentes C - P E	Presentes C-T-P E	Persistiram	C - P E	N/A	Total	Parcial	N - Displásicos	E*	3 meses	N/A

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pac. incluído, idade, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal at. displásica)	Zona Irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG escalpo	Origem das crises - EEG intracraniano (desc. isoladas)	Zona Irritativa ao Ecog
#33, LCA, 13, M	3 anos	10 anos	CPC Drop att	Ausente	Hemip E	RM 3 - Macrogl Frontal D	F-C-T D SBS	Indefinida	N/A	F - C D
#34, VC, 6 m, F	1 mês	6 meses	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Heminegl D	F-C-T-Q D	F-C-T D	N/A	F-C-T-P-O D
#35, MS, 6 m, F	1 mês	6 meses	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Heminegl D	F-C-T-Q D	T-P-O D	N/A	F-C-T-P-O D
#36, VS, 4, M	1 mês	4 anos	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Heminegl D	F-C-T D	F - C D	N/A	F-C-T D
#37, JC, 3, M	1 mês	3 anos	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Macrogl F-C-T-P D	F - C D	F - C D	N/A	F-C-T D
#38, KI, 13, F	6 anos	7 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Frontal D	F-C-P bilat	F-C-T bilat	N/A	Frontal D
#39, MVA, 8, M	2 anos	6 anos	P Mot	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D
#40, JP, 19, M	10 anos	9 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Frontal D	Frontal D	Frontal D	N/A	F - C D
#41, BK, 26, M	13 anos	13 anos	CPC	Ausente	Normal	RM 3 - S/ alt displ	Temporal D	Indefinida	Palatal inferior D	T - P D
#42, LSM, 17, F	10 anos	7 anos	P mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 4 - Macrogl Rolândica bilat	Rolândica D	Rolândica D	Lóbulo parac posterior D	F - C D
#43, JR, 38, F	2 anos	36 anos	CPC P Mot	Ausente	Normal	RM 2 - Macrogl T-P-O D	F - T D	Temporal D	N/A	C - T - P D
#44, MS, 5, M	4 meses	4 anos	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 2 - Heminegl D	F-C-T-P D	F-C-T-P D	N/A	F - C - P D
#45, GS, 17, M	4 anos	13 anos	CPC	Ausente	Hemip E	RM 2 - Macrogl T-P D	Temporal D	Temporal D	N/A	T-p D
#46, SP, 8, M	1 ano	7 anos	CPC P Mot	Ausente	Hemip E	RM 2 - Heminegl D	F-C-T D	F-C-T D	N/A	F-C-T D
#47, SS, 1, M	2 dias	1 ano	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 2 - Heminegl D	F-C-T-Q D	F-C-T D	N/A	N/A
#48, AS, 18, M	7 anos	11 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Frontal D	Bifrontal (síncrona)	Indefinida	N/A	F - C D

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pac. iniciais, idade*, sexo	Descargas cont. ao EEG, Localização	Descargas cont. ao EEG p/f-exc; Localização	Descargas cont. ao EEG p/f-exc; Localização	Região excitada	Extensão da excitação da lesão	Ext. de excitação da zona irritativa ao EEG	Ext. de excitação da zona irritativa ao EEG	Diagnóstico histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#33, LCA, 13, M	Ausentes	Presentes Frontais D	Presentes Frontais D	Frontal D Calosotomia	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos	A	3 anos	N/A
#34, VC, 6 m, F	Presentes F-C-T D	Presentes F - C D	Desapareceram	HFX D	Completa	Total	Total	N - Displásicos	E*	6 meses	N/A
#35, MS, 6 m, F	Presentes F-C-T D	Presentes F - T D	Desapareceram	HFX D	Completa	Total	Total	N - Displásicos	B	2 anos	N/A
#36, VS, 4, M	Presentes F - C D	Presentes Frontais D	Desapareceram	F-C-T D	Completa	Total	Total	N - Displásicos	B	2 anos	N/A
#37, JC, 3, M	Ausentes	Presentes Frontais D	Persistiam	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	C	3 anos	N/A
#38, NJ, 13, F	Ausentes	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos Células em balão	B	3 anos	N/A
#39, MVA, 8, M	Rolândicas D	Presentes Rolândicas D	Desapareceram	Rolândica D	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos	B	2 anos	N/A
#40, JP, 18, M	Presentes Frontal D	Presentes Frontal D	Desapareceram	Frontal D	Completa	Completa	Completa	N - Displásicos Células em balão	A	3 anos	N/A
#41, EH, 26, M	Ausentes	Presentes Temp. post. D	Desapareceram	T - P D	N/A	Parcial	Completa	N - Displásicos Células em balão	A	3 anos	N/A
#42, LSM, 17, F	Presentes Rolândicas D	Presentes Rolândicas D	Desapareceram	Rolândica D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	A	2 anos	N/A
#43, JR, 38, F	Ausentes	Ausentes	N/A	Temporal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Tec. displásico não examinado	B	4 anos	N/A
#44, MSA, 5, M	BEGs não disponíveis para revisão específica	ECOGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	C	5 anos	N/A
#45, OS, 17, M	Ausentes	Presentes Temporal D	Desapareceram	T - P D	Superior a 80%	Total	Total	N - Displásicos Células em balão	B	3 anos	N/A
#46, SP, 8, M	Presentes Frontais D	Presentes Frontais D	Persistiam	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	C	6 anos	N/A
#47, SS, 1, M	BEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	N/A
#48, AS, 18, M	Ausentes	Presentes F - C D	Persistiam	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	D	1 ano	N/A

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pte. inicial, idade*, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (principal at displasia)	Zona irritativa do EEG	Origem das crises - EEG estereotipo	Origem das crises - EEG intracraniano (des. localiz)	Zona irritativa ao EEG (des. localiz)
#49, FS, 26, F	8 anos	18 anos	CPS - visuais CPC	Parcial visual EPC	Hemiparesia	RM 3 - Macrogl P - O E	T-P-O E	Occipital E	N/A	P - O E
#50, KM, 12, M	7 anos	5 anos	P Mot Sec G	EPC	Dispraxia mbo E	RM 4 - Macrogl Rolandica D	Rolandica D	Rolandica D	N/A	N/A
#51, KDH, 13, M	7 anos	6 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Disartria Distal	RM 4 - Macrogl Frontal E	Frontal E	F - C E	N/A	Frontal E
#52, KKH, 18, F	6 anos	12 anos	CPC (avor súbito)	Ausente	Normal	RM 4 - S-/at displ	F - T bilat	Indefinida	Cálgulo D	F-C-T D
#53, LSR, 15, F	11 anos	4 anos	CPC (avor súbito)	Ausente	Normal	RM 4 - S-/at displ	Frontal E	Indefinida	Cíngulo E	ECOG não realizado
#54, LYS, 17, F	10 dias	16 anos	CPC Sec G	Ausente	Normal	RM 4 - Macrogl Frontal D	F-C-T D	Indefinida	Frontal D pré-motor F2	F - C D
#55, CP, 18, F	1 ano	17 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip E	RM 2 - PMG Parietal D	Temporal D	Indefinida	N/A	N/A
#56, TL, 7, M	2 anos	5 anos	CPC, P Mot Drop att	EPC	Hemip E Distal	RM 3 - PMG Rolandica D	F-C-T-P D	C-T-P D	N/A	N/A
#57, MAG, 15, F	11 anos	4 anos	CPS - Sec G CPC	Ausente	Normal	RM 2 - PMG T - P E	T - P E	C - T - P bilat	N/A	Parietal E
#58, AC, 28, M	27 anos	1 ano	CPC	Ausente	Normal	RM 2 - PMG T-A-O D	T - P D	T - P D	N/A	C - T - P D
#59, LUG, 24, M	3 anos	21 anos	P Mot	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG P - O bilat simet	T - P E	Indefinida	N/A	N/A
#60, CSY, 18, F	12 anos	6 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG F-C-P bilat assimet	Temporal E	Indefinida	N/A	N/A
#61, KEY, 23, F	19 anos	4 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG C - P bilat simet	C - T bilat	Indefinida	N/A	N/A
#62, PYM, 13, F	2 anos	11 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG C - P bilat simet	C - T bilat	Indefinida	N/A	N/A
#63, WH, 6, M	1 mês	7 anos	Generalizadas	Ausente	P pseudobulbar Diparesia	RM 4 - PMG F-C-P bilat simet	C - T bilat	Indefinida	N/A	N/A
#64, JBS, 11, M	6 anos	5 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG F-C-P bilat assimet	Rolandica E	Indefinida	N/A	N/A

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pac, Inicial, idade*, sexo	Descargas cont ao EEG; Localização	Descargas cont ao EEG pré-esc; Localização	Descargas cont ao EEG pré-esc; Localização	Região excisada	Extensão da excisão da lesão	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Diagnóstico histológico	Resultado citológico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#49, FS, 26, F	Presentes Ocipitais E	Presentes Ocipitais E	Desapareceram	Ocipital E	Completa	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	B	2 anos	N/A
#50, KH, 12, M	Presentes Rolândicas D	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#51, KDH, 13, M	Presentes Frontais E	Presentes Frontais E (Broca)	Persistiram	Frontal E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	1 ano	N/A
#52, KKH, 18, F	Ausentes	Ausentes	N/A	Frontal D	N/A	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	A	3 anos	N/A
#53, LSR, 15, F	Ausentes	N/A	N/A	Frontal E	N/A	Parcial	N/A	N - Displásicos	A	2 anos	N/A
#54, LVS, 17, F	Ausentes	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	A	2 anos	N/A
#55, CP, 18, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#56, TL, 7, M	C - T D	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#57, MAG, 15, F	Ausentes	Ausentes	N/A	MTS T-P Bópsia P E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	C	2 anos	N/A
#58, AC, 28, M	Ausentes	Ausentes	N/A	Temporal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	B	4 anos	N/A
#59, LHG, 24, M	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#60, CSY, 18, F	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#61, KEY, 23, F	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#62, PYM, 13, F	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#63, WHH, 8, M	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#64, JBS, 11, M	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pte, Inicialis, idade ^a , sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal alt displásica)	Zona irritativa EEG	Origem das crises - EEG	Origem das crises - EEG intracraniano (desc. isoladas)	Zona irritativa no ECoG
#65, JH, 33, F	4 anos	29 anos	P Mot Sec G	Ausente	P pseudobulb Hemip E	RM 4 - PMG C-P-O bilat assimet	Temporal D	Indefinida	T - P D	T - P D
#66, GBY, 34, M	29 anos	5 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG F-C-P bilat assimet	F - C bilat	Indefinida	N/A	N/A
#67, PW, 38, M	12 anos	26 anos	CPC Sec G	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 3 - PMG C - P bilat simet	Temporal bilat	Temporal E	Temporal E	C-T-P E
#68, AA, 27, F	11 anos	16 anos	CPC, P Mot Sec G	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 2 - PMG C - P bilat simet	C - T bilat	F-C-T bilat	N/A	N/A
#69, BK, 13, F	3 anos	7 anos	CPC, Sec G Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	F - C bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A
#70, CL, 25, M	9 anos	16 anos	Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	F - C bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A
#71, LYH, 23, F	9 anos	14 anos	CPC, Sec G Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	Temporal bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A
#72, AH, 24, M	8 anos	16 anos	Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	Temporal bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A
#73, LHK, 20, M	1 mês	19 anos	P Mot Sec G	Ausente	P pseudobulb Hemip E	RM 4 - PMG C - P bilat assimet	Temporal E	Temporal E	N/A	Temporal E
#74, DG, 9, M	6 anos	3 anos	CPC	Ausente	Disfasia	TC - Esquizencefalia Temporal post E	Temporal E	Indefinida	N/A	N/A
#75, LKH, 34, M	18 anos	13 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip D	RM 4 - Esquizencefalia fala Rolândica E	F - C - P E	F - C E	Rolândica E	F - C - P E
#76, YSJ, 20, F	15 anos	5 anos	CPC Sec G	Ausente	Normal	RM 4 - Esquizencefalia fala Rolândica E	F-C-T E	Indefinida	Rolândica E	ECoG não realizado
#77, LM, 37, F	4 meses	36 anos	CPC	Ausente	Nistagmo conjugento	RM 3 - Esquizencefalia fala C-T-P E	Bitemporal (Independente)	Indefinida	Temporal E	F - C - T E
#78, JS, 10, F	6 anos	4 anos	CPC	Ausente	Normal	RM 3 - Esquizencefalia fala Frontal D	Frontal D	Frontal D	N/A	Frontal D

Tabela 1: Setenta e oito pacientes com diferentes tipos de displasias corticais

# Pre, Inicial, idade*, sexo	Descargas cont ao EEG; Localização	Descargas cont ao EEG pré-exc; Localização	Descargas cont ao EEG pós-exc	Região excisada	Extensão da excisão da lesão	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Diagnóstico histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#65, JPH, 33, F	Ausentes	Ausentes	N/A	Temporo-parietal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em halo	B	2 anos	N/A
#66, GBY, 34, M	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#67, PW, 38, M	Ausentes	Ausentes	N/A	Temporal E	Não relacionada à PMG	Parcial	Parcial	N/A	B	1 ano	N/A
#68, AA, 27, F	Ausentes	N/A	N/A	Calosotomia	Não relacionada à PMG	N/A	N/A	N/A	C	5 anos	N/A
#69, BK, 15, F	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	Persistem crises refrat
#70, CL, 25, M	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	Persistem crises refrat
#71, LKH, 23, F	Ausentes	N/A	N/A	Calosotomia	Não relacionada à PMG	N/A	N/A	N/A	C	5 anos	N/A
#72, AW, 24, M	Ausentes	N/A	N/A	Calosotomia	Não relacionada à PMG	N/A	N/A	N/A	C	7 anos	N/A
#73, LHK, 20, M	Ausentes	Ausentes	N/A	Temporal E	Não relacionada à PMG	N/A	N/A	N/A	B	3 anos	N/A
#74, DG, 9, M	Ausentes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#75, LKH, 34, M	F - C E	Presentes Rolândia E	Desapareceram	F - C E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	A	1 ano	N/A
#76, YSJ, 20, F	EEGs não disponíveis para revisão específica	N/A	N/A	Rolândia D	Inferior a 50%	Parcial	N/A	Apenas alteração da laminação	C	2 anos	N/A
#77, LM, 37, F	Temporal E (neocortical)	Presentes Temporal E	Ausentes	Temporal E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Apenas alteração de laminação	N/A	< 1 ano	N/A
#78, JS, 10, F	Frontal D	Presentes Frontais D	Ausentes	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	N/A	< 1 ano	N/A

Tabela 2: Dezenesseis pacientes com displasias corticais e história de epilepsia partialis continua (cont.)

# Pac, iniciais, idade*, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal at. displásica)	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG escalado	Origem das crises - EEG intracraniano (dase localizadas)	Zona irritativa ao ECOG	Descargas cont ao EEG, Localização
#3, AL, 17, F	6 anos	11 anos	P Mot, Sec G Drop att, CPC	EPC	Hemip D Med MSD	RM 1 - Macroq F-C panasag E	Rolândica E	Indefinida	N/A	F - C E	Presentes F - C E
#6, LM, 29, F	5 anos	24 anos	CPC, Sec G Drop att	EPC	Hemip D Hemiparoxia D	RM 2 - Macroq T-P E	F-C-T-P E	Indefinida	N/A	C - P E	Presentes C - P E
#22, VF, 24, M	2 anos	22 anos	P Mot CPC	EPC	Hemip E Hemipareset E	RM 2 - Macroq F - C D	Frontal D	Frontal D	N/A	F - C D	Ausentes
#27, PW, 30, M	8 anos	22 anos	P Mot Sec G	EPC	Hemip D	RM 2 - Macroq Rolândica E	Rolândica E	Rolândica E	N/A	Lt C	Presentes Rolândicas E
#29, OM, 21, F	18 anos	3 anos	P Mot	EPC Generalizado motor	Hemip E	RM 2 - S/ at displ	Rolândica D	Rolândica D	N/A	Rolândica D	Presentes Rolândicas D
#32, MF, 26, F	18 anos	8 anos	CPC P Mot	EPC	Hemip D	RM 3 - S/ at displ	C - P E C - P D	C - P E C - P D	N/A	F-C-T-P E	Presentes C - P E
#34, VC, 6 m, F	1 mês	6 meses	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Hemineg D	F-C-T-O D	F-C-T D	N/A	F-C-T-P-O D	Presentes F-C-T D
#35, MS, 6 m, F	1 mês	6 meses	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Hemineg D	F-C-T-O D	T-P-O D	N/A	F-C-T-P-O D	Presentes F-C-T D
#36, VS, 4, M	1 mês	4 anos	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 3 - Hemineg D	F-C-T D	F - C D	N/A	F-C-T D	Presentes F - C D
#37, JC, 3, M	1 mês	3 anos	P Mot Sec Gen	EPC	Hemip E	RM 3 - Macroq F-C-T - P D	F - C D	F - C D	N/A	F-C-T D	Ausentes
#42, LSM, 17, F	10 anos	7 anos	P mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 4 - Macroq Rolândica bilat	Rolândica D	Rolândica D	Lóbulo pariet posterior D	F - C D	Presentes Rolândicas D
#44, MSH, 5, F	4 meses	4 anos	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	CT 2 - Hemineg D	Hemist D	Hemist D	N/A	F - C - P D	Presentes F - C D
#47, SS, 1, M	2 dias	1 ano	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	RM 2 - Hemineg D Macroq F - C D	F-C-T-O D	F-C-T D	N/A	N/A	EEGs não disponíveis para revisão específica
#49, FS, 26, F	9 anos	18 anos	CPS - Visuais P Mot, CPC	Parcial Visual EPC	Hemianop D	RM 3 - Macroq P - O E	T-P-O E	Occipital E	N/A	P - O E	Presentes Occipitais E
#50, KB, 12, M	7 anos	5 anos	P Mot Sec G	EPC	Disgravia mto E	RM 4 - Macroq Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D	N/A	N/A	Presentes Rolândicas D
#56, TL, 7, M	2 anos	5 anos	CPC, P Mot Drop att	EPC	Hemip E Distais	RM 3 - PMG Rolândica D	F-C-T-P D	C-T-P D	N/A	N/A	Presentes C - T D

Tabela 2: Dezesseis pacientes com displasias corticais e história de epilepsia partialis continua (cont.)

#Pta, Iniciais, Idade*, sexo	Descargas cont. ao ECoG pré-avc; Localização	Descargas cont. ao ECoG pós-avc	Região excitada	Extensão da excitação da zona íntima	Ext. da excitação da zona íntima ao EEG	Ext. da excitação da zona íntima ao ECoG	Diagnóstico histológico	Resultado clínico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais	
#3, AL, 17, F	Ausentes	N/A	F - C	E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	B	5 anos	N/A
#6, LM, 29, F	Presentes C - P E	Desapareceram	Parietal	E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	B	2 anos	N/A
#22, VF, 24, M	Presentes F - C D	Peristiram	Frontal	E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	C	3 anos	N/A
#27, PW, 30, M	Presentes Rolândicas E	Peristiram	Frontal Parietal	E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Neurônios displásicos	D	10 anos	N/A
#29, DM, 21, F	Presentes Rolândicas D	Desapareceram	F - C	D	N/A	Completa	Completa	N - Displásicos Células em balão	B	2 anos	Deterioro motor progressivo
#32, MF, 26, F	Presentes C-T-P E	Peristiram	C - P	E	N/A	Total	Parcial	N - Displásicos	E*	3 meses	Deterioro motor progressivo
#34, VC, 6 m, F	Presentes F - C D	Desapareceram	HPX	D	Completa	Total	Total	N - Displásicos	E*	6 meses	Deterioro motor progressivo
#35, MS, 6 m, F	Presentes F - T D	Desapareceram	HPX	D	Completa	Total	Total	N - Displásicos	B	2 anos	Deterioro motor progressivo
#36, VS, 4, M	Presentes Frontais D	Desapareceram	F-C-T	D	Completa	Total	Total	N - Displásicos	B	2 anos	Deterioro motor progressivo
37, JC, 31, M	Presentes Frontais D	Peristiram	Frontal	D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	C	3 anos	Deterioro motor progressivo
#42, LSM, 17, F	Presentes Rolândicas D	Desapareceram	Rolândica	D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	A	2 anos	N/A
#44, MS, 5, M	Presentes F - C D	Desapareceram	F - T	D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	C	4 anos	Deterioro motor progressivo
#47, SS, 1, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	N/A
#49, FF, 26, F	Presentes Occipitais E	Desapareceram	Occipital	E	Completa	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	B	2 anos	N/A
#50, KJH, 12, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#56, TL, 7, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório

Tabela 3: Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia partialis continua

# Pte. Inicial, idade*, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos da crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal alt displásica)	Zona inicializa no EEG	Origem das crises - EEG	Origem das crises - EEG intracraniano (desc. Isoladas)	Zona inicializa ao EEG	Descargas cont. ao EEG	Localização
#1, Kt, 26, F	9 anos	17 anos	CPC, Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	Bitemporal (independente)	Temporal D	N/A	Temporal D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#2, OX, 19, M	1 ano	18 anos	CPC, P Mot	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	F - C E	Indefinida	N/A	F - C E	Presenças Frontais E	
#4, CF, 9, M	4 anos	5 anos	P Mot, Sec G Drop att, CPC	Ausente	Hemip E Hemiparesia E	RM 1 - Macroglóbulos parac D	Vértex rolandico D	Vértex central	N/A	Rolandica D (Parasag)	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#5, CM, 27, M	13 anos	5 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Normal	RM 2 - Macroglóbulos D	Temporal D	C - T D	N/A	C - T D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#7, AB, 22, F	8 anos	14 anos	CPC, PS Drop att	Ausente	Hemip E Hemiparesia E	TC 1 - Macroglóbulos T-P D	Temporal D	Indefinida	N/A	C-T-P D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#8, NL, 31, M	12 anos	19 anos	CPC, Sec G	Ausente	Normal	RM 2 - Macroglóbulos P-P D	F-T D Temporal E	Indefinida	N/A	F - T D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#9, LL, 18, M	10 anos	8 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Hemip D	RM 2 - Macroglóbulos F-C-T-P E	Temporal E	Indefinida	N/A	T - P E	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#10, EL, 13, F	4 anos	9 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	F-T-O D	Indefinida	N/A	T-P-O D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#11, CM, 11, F	4 anos	7 anos	P Mot, Sec G Drop att	Ausente	Hemip D	RM 1 - Microglóbulos Rolandica E	F-C-T E	F-C E	N/A	Pós-central E	Presenças Rolandicas E	
#12, MT, 20, F	1 ano	19 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - S/ alt displ	Frontal D	Indefinida	N/A	F - C D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#13, CL, 19, M	10 anos	9 anos	CPC, Sec G Drop att	Generalizado motor	Normal	TC 1 - Ctx anormal C-T-P D	Bitemporal (independente)	Temporal bilateral	N/A	C - T D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#14, AP, 5, F	1 ano	4 anos	P Mot, Sec G	Generalizado motor	Hemip E Hemiparesia E	TC 1 - Ctx anormal Frontal D	F-C-P D	Indefinida	N/A	F - C D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#15, SB, 7, F	1 ano	6 anos	P Mot, Sec G Drop att	Generalizado motor	Normal	RM 2 - Macroglóbulos F - C D	F-C-P D	Indefinida	N/A	F - C D	Presenças F - C D	
#16, LN, 13, M	1 ano	12 anos	CPC, P Mot Sec G	Ausente	Normal	RM 2 - Macroglóbulos Frontal D	F-T D	F-T D	F 3 D	Frontal D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#17, CT, 8, M	2 anos	6 anos	CPC, P Mot Sec G	Ausente	Hemip E	TC 1 - Atrofia F-C-T D	F-C-T D	Indefinida	N/A	F - C D	EEGs não disponíveis para revisão específica	
#18, DF, 12, M	1 ano	11 anos	CPC, Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - Ctx anormal Orbito-F D	F-C-T D	Indefinida	N/A	Frontal D	EEGs não disponíveis para revisão específica	

Tabela 3: Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia partialis continua

# Pts. Iniciais, idade*, sexo	Descargas cont. ao ECoG pré-ecg; Localização	Descargas cont. com ao ECoG pós-ecg	Região excitada	Extensão da análise de todo	Ext. da excitação da zona irritativa ao EEG	Ext. da excitação da zona irritativa ao ECoG	Diagnóstico histológico	Resumido citológico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#1, KH, 26, F	Ausentes	N/A	T ant. D	N/A	Total	Total	N - Displásicos	B	7 anos	N/A
#2, DK, 19, M	Presentes Frontais E	Desapareceram	Frontal E	Completa	Parcial	Total	N - Displásicos	A	5 anos	N/A
#4, CF, 9, M	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	F - C	Completa	Total	Total	N - Displásicos Células em baço	B	5 anos	N/A
#5, CM, 27, M	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Tec displásico não examinado	D	9 anos	N/A
#7, AB, 22, F	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. E	Inferior a 50%	Total	Parcial	N - Displásicos	C	3 anos	N/A
#8, NR, 31, M	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	8 anos	N/A
#9, LL, 18, M	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. E	Inferior a 50%	Total	Parcial	Tec displásico não examinado	D	3 anos	N/A
#10, EL, 13, F	Presentes T - O	Persistiram	Temporal D	Inferior a 50%	Total	Parcial	N - Displásicos	D	2 anos	N/A
#11, CM, 11, F	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Rolêdica E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Tec displásico não examinado	B	5 anos	N/A
#12, MT, 20, F	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Inferior a 50%	Total	Parcial	N - Displásicos	D	2 anos	N/A
#13, CL, 19, M	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	T ant. D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	C	9 anos	N/A
#14, AP, 5, F	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	D	9 anos	N/A
#15, SB, 7, F	Presentes F - C	Persistiram	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	D	2 anos	N/A
#16, LN, 13, M	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos Células em baço	C	3 anos	N/A
#17, OT, 8, M	ECoGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	D	15 anos	N/A
#18, DE, 12, M	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	7 anos	N/A

Tabela 3: Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia parciais continua

# Pte. inicial, idade do início das crises, sexo	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epileptícos	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal at. displásica)	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG segundo	Origem das crises - EEG intracraniano (se for possível)	Descargas cont. ao EEG, Localização
#19, MK, 19, M	9 anos	P Mot, CPC Sec G	Ausente	Incoordenação não D	RM 2 - Macrogl + calcif F E	Bifrontal (bi-síncrona)	Indefinida	N/A	Frontal E EEGs não disponíveis para revisão específica
#20, GM, 19, M	1 anos	CPC, Sec G	Generalizado motor	Normal	TC 1 - Ct. anormal F - C D	F - T D	Indefinida	N/A	F - C D Presentes Frontais E
#21, RK, 2, F	1 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - Ct. anormal Frontal E	Bilateral F-C pred Frontal E	Indefinida	N/A	F-C-P E EEGs não disponíveis para revisão específica
#23, JR, 27, F	9 anos	P Mot, CPC	Ausente	Normal	TC 2 - Macrogl Frontal D	F - T D	Frontal D	N/A	F - C D EEGs não disponíveis para revisão específica
#24, CJ, 26, M	5 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Normal	TC 1 - S/ at displ	F - T D	Indefinida	N/A	F-C-P D EEGs não disponíveis para revisão específica
#25, KVW, 35, M	5 anos	P Mot, Sec G	Generalizado motor	Hemip D	RM 2-Macrogl C - P E	F-C-T-P E	Indefinida	N/A	N/A EEGs não disponíveis para revisão específica
#26, TC, 5, F	2 dias	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip E Hemiparop E	RM 2 - Heminegl D Macrogl T-P-O D	C-T-P-O D	F-C D	N/A	Rt C-T-P-O Presentes C-T-P D
#28, BW, 25, M	5 meses	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip E	RM 2 - Macrogl Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D	N/A	C-P Presentes Rolândicas D
#30, ST, 12, F	3 anos	CPS - Visuais Sec G	Ausente	Hemiparop D	RM 2 - S/ at displ	T-P-O E	T - O E	N/A	T-P-O E Presentes T-P-O E
#31, MA, 34, F	6 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	TC 1 - S/ at displ	F-C-T E	Frontal E (mesial)	F - I E (AMS)	F-C-T E EEGs não disponíveis para revisão específica
#33, LCA, 13, M	3 anos	CPC Drop att	Ausente	Hemip E	RM 3 - Macrogl Frontal D	F-C-T D SBS	Indefinida	N/A	F - C D Ausentes
#38, KJ, 13, F	6 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Frontal D	F-C-P bilat	F-C-T bilat	N/A	Frontal D Ausentes
#39, MVA, 8, M	2 anos	P Mot	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D	Rolândica D Ausentes
#40, JP, 19, M	10 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	RM 3 - Macrogl Frontal D	Frontal D	Frontal D	N/A	F - C D Presentes Frontal D
#41, EH, 26, M	13 anos	CPC	Ausente	Normal	RM 3 - S/ at displ	Temporal D	Indefinida	Parietal inferior - D	T - P D Ausentes

Tabela 3: Sesenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia partialis continua

# Pre. inicial, idade*, sexo	Descargas cont. ao EEG pré-ect; Localização	Descargas cont. ao EEG pós-ect	Região excisada	Extensão da excisão de tecido	Ext. da excisão da zona irritativa ao EEG	Ext da excisão da zona irritativa ao EEG	Diagnóstico histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#19, MK, 19, M	ECOGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal E	Completa	Total	Total	N - Displásicos Células em baço	D	5 anos	N/A
#20, GM, 19, M	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Total	Parcial	N - Displásicos Células em baço	B	9 anos	N/A
#21, RK, 2, F	ECOGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	9 anos	N/A
#23, JR, 27, F	ECOGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	Desconhecido	Desconhecido	N/A
#24, CJ, 26, M	ECOGs não disponíveis para revisão específica	N/A	Parietal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	Desconhecido	Desconhecido	N/A
#25, KYW, 35, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#26, TC, 5, F	Presentes C-T-P D	N/A	T-P-D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	D	1 ano	N/A
#28, BM, 25, M	Presentes Rolândicas D	Desapareceram	T - P E MTS- C E	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	B	1 ano	N/A
#30, ST, 12, F	Presentes T-P-Q E	Persistiram	T - Q E	N/A	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baço	C	2 anos	N/A
#31, MA, 34, F	Frontais E	Desapareceram	Lt F	Superior a 80%	Parcial	Parcial	N - Displásicos	B	10 anos	N/A
#33, LCA, 13, M	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D Callosotomia	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos	A	3 anos	N/A
#36, KJ, 13, F	Presentes Frontais D	Desapareceram	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos Células em baço	B	3 anos	N/A
#39, MVA, 8, M	Presentes Rolândicas D	Desapareceram	Rolândica D	Superior a 80%	Parcial	Total	N - Displásicos	B	2 anos	N/A
#40, JP, 19, M	Presentes Frontal D	Desapareceram	Frontal D	Completa	Completa	Completa	N - Displásicos Células em baço	A	3 anos	N/A
#41, EH, 26, M	Presentes Temp post. D	Desapareceram	T - P D	N/A	Parcial	Completa	N - Displásicos Células em baço	A	3 anos	N/A

Tabela 3: Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia partialis continua

# Pac. Iniciais, idade ao início da crise, sexo	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (Principal e alt. displásicas)	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises – EEG	Origem das crises – EEG intracraniano (dest. Hólos)	Zona irritativa ao EEG (dest. Hólos)	Descargas cont. ao EEG, Localização
#43, JR, 38, F	2 anos	CPC P Mot	Ausente	Normal	RM 2 - Macroq T-P-Q D	F - T D	Temporal D	N/A	C - T - P D	Ausentes
#45, GS, 17, M	4 anos	CPC	Ausente	Hemip E	RM 2 - Macroq T-P D	Temporal D	Temporal D	N/A	T-P D	Ausentes
#46, SR, 8, M	1 ano	CPC P Mot	Ausente	Hemip E	RM 2 - Hemisférg Macroq F - C D	F-C-T D	F-C-T D	N/A	F-C-T D	Presentes Frontais D
#48, AS, 18, M	7 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Normal	RM 3 - Macroq Frontal D	Bifrontal (síncrona)	Indefinida	N/A	F - C D	Ausentes
#51, KD, 13, M	7 anos	CPC (tipo AMS)	Ausente	Disritmia Distasia	RM 4 - Macroq Frontal E	Frontal E	F - C E	N/A	Frontal E	Presentes Frontais E
#52, KH, 18, F	6 anos	CPC (pavor súbito)	Ausente	Normal	RM 4 - S/ alt displ	F - T bilat	Indefinida	Cingulo D	F-C-T D	Ausentes
#53, LSR, 13, F	11 anos	CPC (pavor súbito)	Ausente	Normal	RM 4 - S/ alt displ	Frontal E	Indefinida	Cingulo E	ECOG não realizado	Ausentes
#54, LYS, 17, F	10 dias	CPC Sec G	Ausente	Normal	RM 4 - Macroq Frontal D	F-C-T D	Indefinida	Frontal D pré-motor F2	F - C D	Ausentes
#55, CP, 18, F	1 ano	P Mot, Snc G	Ausente	Hemip E	RM 2 - PMG Parietal D	Temporal D	Indefinida	N/A	N/A	EEGs não disponíveis para revisão específica
#56, MAG, 15, F	11 anos	CPS - Sec G CPC	Ausente	Normal	RM 2 - PMG T - P E	T - P E	C - T - P bilat	N/A	Parietal E	Ausentes
#58, AC, 28, M	27 anos	CPC	Ausente	Normal	RM 2 - PMG T-P-Q D	T - P D	T - P D	N/A	C - T - P D	Ausentes
#59, LHQ, 24, M	3 anos	P Mot	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG C-P-Q bilat simet	T - P E	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#60, CSY, 18, F	12 anos	Generalizados	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG F-C-P bilat assimet	Temporal E	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#61, KEY, 23, F	19 anos	Generalizados	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG C - P bilat simet	C - T bilat	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#62, PYM, 13, F	2 anos	Generalizados	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG C - P bilat simet	C - T bilat	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes

Tabela 3: Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia parciais continua

# Pac. Inicial, idade*, sexo	Descargas cont. ao ECoG pré-ec; Localização	Descargas cont. ao ECoG pós-ec	Região excizada	Extensão da excisão da lesão	Ext. da excisão da zona irritativa ao EEG	Ext. da excisão da zona ECoG	Diagnóstico histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#43, JR, 38, F	Ausentes	N/A	Temporal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Tec displáico não examinado	B	4 anos	N/A
#45, GS, 17, M	Presentes Temporal D	Desapareceram	T - P D	Superior a 80%	Total	Total	N - Displásicos Células em baio	B	3 anos	N/A
#46, SP, 3, M	Presentes Frontal D	Persistiram	Frontal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baio	C	6 anos	N/A
#48, AS, 18, M	Presentes F - C D	Persistiram	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baio	D	1 ano	N/A
#51, KDH, 13, M	Presentes Frontais E (Broca)	Persistiram	Frontal E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baio	C	1 ano	N/A
#52, KKH, 19, F	Ausentes	N/A	Frontal D	N/A	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baio	A	3 anos	N/A
#53, LBR, 15, F	N/A	N/A	Frontal E	N/A	Parcial	N/A	N - Displásicos	A	2 anos	N/A
#54, LYS, 17, F	Presentes Frontal D	Desapareceram	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em baio	A	2 anos	N/A
#55, CP, 18, F	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#56, MAG, 15, F	Ausentes	N/A	MTS T-p Biópsia p E	E Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	C	2 anos	N/A
#58, AC, 28, M	Ausentes	N/A	Temporal D	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	B	4 anos	N/A
#59, LUG, 24, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#60, CSY, 18, F	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#61, KEY, 23, F	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#62, PIM, 13, F	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pre não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório

Tabela 3. Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia parcialis continua

# Pte, inicials, idade*, sexo	Idade do início das crises	Duração da epilepsia	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Exame físico neurológico	Neuroimagem (principal alt displásica)	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG escalpo	Origem das crises - EEG intracraniano	Zona irritativa ao EEG (desc isoladas)	Descargas cont ao EEG; Localização
#63, WHI, 8, M	1 mês	7 anos	Generalizadas	Ausente	P pseudobulb Diparesia	RM 4 - PMG F-C-P bilat simet	C - T bilat	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#64, JBS, 11, M	6 anos	5 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG F-C-P bilat assmet	Rolândia E	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#65, JYH, 33, F	4 anos	29 anos	P Mot Sec G	Ausente	P pseudobulb Hemip E	RM 4 - PMG C-P-O bilat assmet	Temporal D	Indefinida	T - P D	T - P D	Ausentes
#66, GBY, 34, M	29 anos	5 anos	Generalizadas	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 4 - PMG F-C-P bilat assmet	F - C bilat	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#67, PW, 38, M	12 anos	26 anos	CPC Sec G	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 3 - PMG C - P bilat simet	Temporal bilat	Temporal E	Temporal E	C-T-P E	Ausentes
#68, AA, 27, F	11 anos	16 anos	CPC, P Mot Sec G	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 2 - PMG C - P bilat simet	C - T bilat	F-C-T bilat	N/A	N/A	Ausentes
#69, BK, 15, F	8 anos	7 anos	CPC, Sec G Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	F - C bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A	Ausentes
#70, CL, 25, M	9 anos	16 anos	Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	F - C bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A	Ausentes
#71, LVH, 23, F	9 anos	14 anos	CPC, Sec G Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	Temporal bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A	Ausentes
#72, AM, 24, M	8 anos	16 anos	Drop att	Ausente	Paralisia pseudobulbar	RM 1 - PMG C - P bilat simet	Temporal bilat SBS	F-C-T bilat	N/A	N/A	Ausentes
#73, LHK, 20, M	1 mês	19 anos	P Mot Sec G	Ausente	P pseudobulb Hemip E	RM 4 - PMG C - P bilat assmet	Temporal E	Temporal E	N/A	Temporal E	Ausentes
#74, DG, 9, M	6 anos	3 anos	CPC	Ausente	Distasia	TC - Esquizencefalia Temporal post E	Temporal E	Indefinida	N/A	N/A	Ausentes
#75, LVH, 34, M	13 anos	13 anos	P Mot, Sec G	Ausente	Hemip D	RM 4 - Esquizencefalia Rolândia E	F - C - P E	F - C E	Rolândia E	F - C - P E	F - C E
#76, YSL, 20, F	15 anos	5 anos	CPC Sec G	Ausente	Normal	RM 4 - Esquizencefalia Rolândia E	F-C-T E	Indefinida	Rolândia E	EEG não realizado	EEGs não disponíveis para revisão específica
#77, LM, 37, F	4 meses	36 anos	CPC	Ausente	Nistagno congênito	RM 3 - Esquizencefalia C-T-P E	Stemporal (independente)	Indefinida	Temporal E	F - C - T E	Temporal E (neocortical)
#78, JS, 10, F	6 anos	4	CPC	Ausente	Normal	RM 3 - Esquizencefalia Frontal D	Frontal D	Frontal D	N/A	Frontal D	Frontal D

Tabela 3: Sessenta e três pacientes com displasias corticais sem história de epilepsia partialis continua

# Pte, iniciais, idade*, sexo	Descargas cont. no ECoG pré-ecr; Localização	Descargas cont. ao ECoG pós-ecr	Região excisada	Ext. da excisão da zona irritativa no EEG	Ext. da excisão da zona irritativa no ECoG	Diagnóstico histológico	Resultado cirúrgico **	Seguimento pós-op	Observações adicionais
#63, WH, 8, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#64, JB, 11, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#65, JVH, 33, F	Ausentes	N/A	Temporo-parietal D	Parcial	Parcial	N - Displásicos Células em balão	B	2 anos	N/A
#66, GB, 34, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#67, PW, 38, M	Ausentes	N/A	Temporal E	Parcial	Parcial	N/A	B	1 ano	N/A
#68, AA, 27, F	N/A	N/A	Callosotomia	N/A	N/A	N/A	C	5 anos	N/A
#69, BK, 15, F	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	Persistem crises refrat
#70, CL, 25, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	Persistem crises refrat
#71, LVH, 23, F	N/A	N/A	Callosotomia	N/A	N/A	N/A	C	6 anos	N/A
#72, AW, 24, M	N/A	N/A	Callosotomia	N/A	N/A	N/A	C	7 anos	N/A
#73, LHK, 20, M	Ausentes	N/A	-	N/A	N/A	N/A	B	3 anos	N/A
#74, DG, 9, M	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pte não operado	N/A	N/A	DAE - controle satisfatório
#75, LVH, 34, M	Presentes Rolândica E	Desagregaram	F - C E	Parcial	Parcial	N - Displásicos	A	1 ano	N/A
#76, YSJ, 20, F	N/A	N/A	Rolândica D	Parcial	N/A	Apenas alteração da laminação	C	2 anos	N/A
#77, LM, 37, F	Presentes Temporal E	Ausentes	Temporal E	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	N/A	< 1 ano	N/A
#78, JS, 10, F	Presentes Frontais D	Ausentes	Frontal D	Parcial	Parcial	Apenas alteração da laminação	N/A	< 1 ano	N/A

Tabela 4: Trinta e nove pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampus não-dieplásicas (cont.)

# Pt. iniciais, idade*, sexo	Idade início das crises**	Duração da epilepsia*	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Aft. exame neurológico	Neuroimagem (Principal alteração) *	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG	Origem das crises - EEG Intracraniano	Zona irritativa ao ECoG (desc. isoladas)	Descargas cont. ao EEG	Localização
#79, LL, 18, M	12	6	P Mot	Ausente	Ausentes	Proc exp Rolândico E	Rolândica E	N/A	N/A	Rolândica E	Ausentes	Ausentes
#80, DS, 28, F	5	23	P Mot (tipo AMS) CPC, Sec G	Ausente	Hemip D	Normal	F - T E	Frontal E	N/A	F-C-T E	Ausentes	Ausentes
#81, JS, 33, M	14	19	P Mot (tipo AMS) CPC, Sec G	Ausente	Hemip E R Mental	Atrofia Frontal D	F - T bilateral	Indefinida	N/A	F-C-T D	Ausentes	Ausentes
#82, FS, 17, M	5 meses	16	P Mot (versivas) CPC, Sec G	Ausente	Ausentes	Cisto Frontal D	F - T D	F - C E	N/A	F-C-T D	Ausentes	Ausentes
#83, MJ, 37, F	21	16	P Mot CPC	Ausente	Ausentes	Proc exp Parietal D	T - P D	T - P D	N/A	T - P D	Ausentes	Ausentes
#84, SF, 23, M	1	22	P Mot (versivas) CPC, Sec G	Ausente	Ausentes	Cálcific Frontal D	F-C-T D	F-C-T D	N/A	F - C D	Ausentes	Ausentes
#85, LM, 23, M	5	18	P Mot (tipo AMS) CPC, Sec G	Ausente	Hemip E	Atrofia F - C D	F-C-T D	Indefinida	N/A	F-C-T D	Ausentes	Ausentes
#86, IH, 12, M	6	6	CPC	Ausente	Ausentes	Proc exp Insula E	F-T bilateral	Generalizada Sarcônica	N/A	F-C-T E	Ausentes	Ausentes
#87, SR, 24, F	7	17	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	Proc exp Frontal E	F - T E	F - C E	N/A	Frontal E	Ausentes	Ausentes
#88, SC, 22, F	9	19	P Mot Sec G	EPC	Hemip E	Atrofia F-C-T D	F-C-T D	Hemif D	N/A	F-C-T D	Presentes	Presentes
#89, LN, 11, F	8	3	CPC	Parcial comp	Ausentes	Proc exp Frontal E	F - T E	F-C-T E	Pré-motora E	Frontal E	Ausentes	Ausentes
#90, CA, 27, F	7	20	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	Atrofia Frontal E	F-C-T E	Frontal E	N/A	Frontal E	Ausentes	Ausentes
#91, LCP, 41, M	26	13	CPC	Ausente	Ausentes	MAV Occipital E	T - O E	T - O E	N/A	T - O E	Ausentes	Ausentes

Tabela 4: Trinta e nove pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampus não-displásicas (cont.)

# Pt. inicial, idade*, sexo	Descargas cont. ao ECoG; Localização	Descargas cont. ao ECoG; pós-exc	Região excitada	Extensão da excitação da lesão	Ext da avc zona irritativa ao EEG	Ext da exc zona irritativa ao ECoG	Diagnóstico histológico	Resultado citrológico ***	Seguimento pós-op **** (mes)
#79, LL, 16, M	Ausentes	N/A	Lesionect. Perf. rolândica E	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau I	A	4
#80, DS, 28, F	Ausentes	N/A	AMS E	N/A	Parcial	Parcial	Angioma arbitrio	B	4
#81, JS, 33, M	Ausentes	N/A	Frontal D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Gliose	E (tuboau)	4
#82, FS, 17, M	Ausentes	N/A	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	Cisto inf. crônico	B	4
#83, MJ, 37, F	Ausentes	N/A	Parietal Inferior D	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau I	A	4
#84, SF, 23, M	Ausentes	N/A	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	Calcificação Inespecifica	C	3
#85, LM, 23, M	Ausentes	N/A	F - T D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Proc. inf. crônico - gliose	A	3
#86, IH, 12, M	Ausentes	N/A	Lesionect. Insula E	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau I	A	3
#87, SR, 24, F	Ausentes	N/A	Frontal E	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau II/III	C	3
#88, SC, 22, F	Presentes	Desapareceram	F-C-T D	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Encef. crônica Rasmussen	A	3
#89, LN, 11, F	Ausentes	N/A	Lesionect. Frontal E	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau I	A	3
#90, CA, 27, F	Ausentes	N/A	Frontal E	Completa	Parcial	Parcial	Gliose focal	B	3
#91, LCP, 41, M	Ausentes	N/A	Lesionect. Temp. post. E	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	MAV	C	3

Tabela 4: Trinta e nove pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampais não-displásicas (cont.)

# Pt, iniciais, idade*, sexo	Idade início das crises**	Duração da epilepsia*	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	AK exame neurológico	Neuroimagem (Principal alteração) *	Zona irritativa ao EEG	Origem das crises - EEG escalpo	Origem das crises - EEG Intracraniano	Zona irritativa ao EEG (desc isoladas)	Descargas cont ao EEG	Localização
#92, LA, 29, F	6	23	P Mot (tipo AMS) CPC, Sec G	Ausente	Ausentes	Atrofia Frontal E	F-C-T bilateral	F-C-T bilateral	AMS E	F - C E	Ausentes	Ausentes
#93, AM, 26, M	8	18	CPC	Ausente	Ausentes	Normal	F - T bilateral	F - T bilateral	Orbitofrontal D	F - T D	Ausentes	Ausentes
#94, JL, 32, M	4	28	CPC	Ausente	Ausentes	Ang cavernoso Frontal D	F - T D	F - T D	Orbitofrontal D	F - T D	Ausentes	Ausentes
#95, JPO, 4, M	1	8	CPC	Ausente	Ausentes	Hemiatrofia hipotálamica	T-P-O E	Generalizada Sincrônica	N/A	N/A	Ausentes	Ausentes
#96, DMJ, 27, M	3	24	CPC Sec G	Ausente	Ausentes R Mental	Atrofia Frontal E	F-C-T E	Hemisf D	N/A	F - C D	Ausentes	Ausentes
#97, PS, 34, M	32	2	CPC	Ausente	Ausentes	Proc exp Parietal E	T - P E	Indefinida	N/A	C-T-P E	Ausentes	Ausentes
#98, RCV, 25, F	7	18	P Mot (versivas) CPC, Drop att	Ausente	Ausentes	Normal	F-C-T bilateral	F-C-T bilateral	Frontal D	F-C-T D	Ausentes	Ausentes
#99, AS, 29, M	3 meses	28	CPC	Ausente	Ausentes	Normal	F - T D	F - T D	F 3 D	F - T D	Ausentes	Ausentes
#100, JS, 33, F	4	29	CPC	Parcial comp	Ausentes	Normal	F - T bilateral	F - T D	Temporal D	F - T D	Ausentes	Ausentes
#101, LD, 20, F	4 meses	19	CPC Sec G	Ausente	Hemip D R Mental	Normal	F-C-T E	Hemisf E	N/A	F-C-T D	Ausentes	Ausentes
#102, RP, 18, M	8	15	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	Normal	F-C-T bilateral	Hemisf D	Frontal D	F-C-T D	Ausentes	Ausentes
#103, SO, 27, F	12	15	CPC	Ausente	Ausentes	Normal	F - T E	F - T E	F - T E	F - T E	Ausentes	Ausentes
#104, VB, 39, M	13	20	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	Atrofia Frontal E	F - T bilateral	Bifrontal	N/A	Frontal E	Ausentes	Ausentes

Tabela 4: Trinta e nove pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampus não-displásicas (cont.)

# Pt. iniciais, idade*, sexo	Descargas cont. ao EEG; Localização	Descargas cont. ao EEG; pós-exc	Região excisada	Extensão da excisão da lesão	Ext da exc zona irritativa ao EEG	Ext da exc zona irritativa ao EEG	Diagnóstico histológico	Resultado citológico ***	Seguimento pós-op **** (anos)
#92 LA, 29, F	Ausentes	N/A	Frontal E	N/A	Parcial	Parcial	Gliose focal	C	2
#93 AM, 26, M	Ausentes	N/A	F - T D	N/A	Parcial	Parcial	Achados inespecíficos	A	2
#94 JL, 32, M	Ausentes	N/A	F - T D	Completa	Parcial	Parcial	Angioma cavernoso	A	2
#95 JPO, 4, M	Ausentes	N/A	Excisão hipotálamo	Superior a 80%	Parcial	Parcial	Hemangioma hipotálamico	B	2
#96 CMR, 27, M	Ausentes	N/A	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	Gliose	B	2
#97 RS, 34, M	Ausentes	N/A	Lesionect parietal E	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau IV	C	2
#98 RCV, 25, F	Ausentes	N/A	Frontal D	N/A	Parcial	Parcial	Achados inespecíficos	C	2
#99 AS, 29, M	Ausentes	N/A	F - T D	N/A	Parcial	Parcial	Achados inespecíficos	A	1
#100 JS, 33, F	Ausentes	N/A	F - T D	N/A	Parcial	Parcial	Achados inespecíficos	A	1
#101 LD, 20, F	Ausentes	N/A	F - T D	N/A	Parcial	Parcial	Glicose difusa	B	1
#102 FP, 18, M	Ausentes	N/A	Frontal D	N/A	Parcial	Parcial	Achados inespecíficos	D	1
#103 SD, 27, F	Ausentes	N/A	F - T E	N/A	Parcial	Parcial	Achados inespecíficos	B	1
#104 VB, 33, M	Ausentes	N/A	Frontal E	Completa	Parcial	Parcial	Gliose focal	D	1

Tabela 4: Trinta e nove pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocâmpais não-displásicas (cont.)

# Pt. inicial, idade*, sexo	Idade início das crises**	Duração da epilepsia*	Tipos de crises	História e tipo de status epilepticus	Alt. exame neurofisiológico	Zona iniciativa do EEG	Origem das crises - EEG escalaço	Origem das crises - EEG intracraniano	Zona iniciativa do EEG (desse isoladas)	Descharges cont ao EEG, Localização
#105, AM, 22, F	7	15	P Mot, Sec G Drop att	EPC	Hemip D R Mental	F-C-P E	Hemip E	N/A	F-C E	Ausentes
#106, VS, 8, F	2	6	P Mot Sec G	EPC	Hemip D R Mental	F-C-T-P E	F-C E	N/A	F-C-T-P E	Presentes
#107, AM, 22, M	7	15	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	C-T-P-O E	T-P-O E	N/A	T-P-O	Presentes
#108, VB, 34, M	13	21	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	F-C-T D	F-C D	N/A	F-C D	Ausentes
#109, GS, 18, M	2	18	CPC Sec G	Ausente	R Mental	C-T-P E	T-P E	N/A	T-P E	Ausentes
#110, KD, 28, F	10	19	CPC Sec G	Ausente	Ausentes	F-C-T bilateral	F-C-T bilateral	Frontal D (Cagulo)	F-C D	Ausentes
#111, AS, 40, M	10	30	CPC	Ausente	Ausentes	F-C E	F-C-T E	N/A	F-C E	Ausentes
#112, LR, 29, F	12	17	P Mot CPC, Sec G	Ausente	Ausentes	F-C-T bilateral	F-C-T-P E	Frontal E (AMS)	F-C-P E	Ausentes
#113, LS, 48, F	15	33	CPC	Ausente	Ausentes	F-C-T E	F-C E	N/A	F-C E	Ausentes
#114, GS, 50, F	25	25	CPC Sec G	Ausente	Ausente	F-C-T bilateral	F-C-T bilateral	Frontal D	F-C D	Ausentes
#115, UN, 21, F	1	20	CPC	Ausente	Ausente	T-P-O E	Ocipital E	N/A	P-O E	Ausentes
#116, JCL, 31, M	3	28	CPC	Ausente	Ausente	F-T D	Indefinida	Frontal D	F-T D	Ausentes
#117, EF, 12, M	6	6	CPC, Sec G Drop att	Ausente	Ausente	Generalizadas	Generalizadas	N/A	F-T D	Ausentes

Tabela 4: Trinta e nove pacientes com lesões epileptogênicas extra-hipocampus não-displásicas (cont.)

# Pt, Iniciais, idade¹, sexo	Desargas cont ao ECoG; Localização	Desargas cont ao ECoG pós-exc	Região excisada	Extensão da excisão da lesão	Ext da exc zona irritativa ao EEG	Ext da exc zona irritativa ao ECoG	Diagnóstico histológico	Resultado cirúrgico ***	Seguimento pós-op **** (anos)
#105, AM, 22, F	Ausentes	N/A	Lesionect Parietal E	Completa	Parcial	Parcial	Astrocitoma Grau IV	C	1
#106, VS, 8, F	Presentes	Desapareceram	HPX - E	Completa	Total	Total	Epic córtica Rasmussen	A	1
#107, AMM, 22, M	Presentes	N/A	P - O E	Completa	Parcial	Parcial	Gliose focal	A	2
#108, VB, 34, M	Ausentes	N/A	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	Gliose Hemorragia antiga	D	2
#109, GS, 18, M	Ausentes	N/A	Lesionect T post E	Completa	Parcial	Parcial	Gangliocitoma	B	3
#110, KD, 26, F	Ausentes	N/A	Frontal mesial D	N/A	Parcial	Parcial	Neuromas isquêmicos	A	6 meses
#111, AS, 40, M	Ausentes	N/A	Lesionect Frontal E	Completa	Parcial	Parcial	Cisto ependimóide	A	2
#112, LR, 29, F	Ausentes	N/A	Frontal E	Parcial	Parcial	Parcial	Gliose focal	B	2
#113, LS, 48, F	Ausentes	N/A	Frontal E	Completa	Parcial	Parcial	Gliose focal	B	2
#114, GS, 50, F	Ausentes	N/A	Frontal D	Parcial	Parcial	Parcial	Gliose pós-traumática	B	2
#115, UN, 21, F	Ausentes	N/A	Occipital E	Completa	Parcial	Parcial	MAV	B	6 meses
#116, JCL, 31, M	Ausentes	N/A	Frontal D	Completa	Parcial	Parcial	Cavernoma	A	4
#117, EF, 12, M	Ausentes	N/A	Callosotomia	Inferior a 50%	Parcial	Parcial	Hemartoma	C	4

Tabela 5: Vinte e um pacientes com a "síndrome do córtex duplo" (SCD)

Pt #, Idade, Sexo	Idade início das crises (anos)*	Duração da epilepsia (anos)	Drop attacks	Híst espasmos infantis	Outras crises generalizadas	Crises focais (tipos)	Alt de fala (disartria)	Outras alt ex neurológico	Desenv psicomotor	Retardo mental
#118, 20, F	10	10	Ausentes	Negativa	TCG Ausências atípicas	P Mot (Distonia focal)	Presente	Sindr piramidal difusa	Atraso moderado	Moderado FSIQ 40
#119, 19, F	10	9	Ausentes	Negativa	TCG	P Mot (Crises versivas)	Ausente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado
#120, 13, F	4	9	Ausentes	Negativa	Presentes	Ausentes	Ausente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado
#121, 17, F	2	15	Presentes	Negativa	TCG Miocl gen	Ausentes	Presente	Sindr piramidal difusa	Atraso severo	Severo FSIQ 38
#122, 12, F	1	11	Presentes	Negativa	Ausentes	CPC	Ausente	Sindr piramidal difusa	Atraso moderado	Moderado
#123, 7, M	3	4	Presentes	Negativa	Ausentes	P Mot (Miocl focal)	Presente	Hemip E	Atraso moderado	Moderado
#124, 12, F	4 meses	11	Presentes	Positiva	TCG Ausências atípicas	Ausentes	Presente	Ausentes	Atraso leve	Ausente
#125, 13, M	9	4	Presentes	Negativa	Ausentes	P Mot (Crises versivas; crises tipo AMS)	Presente	Hipotonia difusa	Atraso moderado	Ausente
#126, 2, M	1	1	Ausentes	Negativa	Ausentes	P Mot (tipo AMS)	Ausente	Ausentes	Normal	N/A
#127, 6, F	1	5	Presentes	Positiva	Ausentes	P Mot (Distonia focal)	Presente	Hipotonia difusa	Atraso moderado	Moderado
#128, 15, F	9	6	Presentes	Negativa	Ausentes	CPS (caqueira ictal)	Ausente	Ausentes	Atraso leve	Ausente
#129, 17, F	2 meses	16	Presentes	Negativa	TCG; Miocl gen Ausências atípicas	P Mot (Crises versivas)	Ausente	Sindr piramidal difusa	Atraso severo	Severo FSIQ 35
#130, 16, F	3	13	Presentes	Negativa	TCG	P Mot (Miocl focal)	Presente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado FSIQ 54
#131, 9, F	4	5	Ausentes	Negativa	Clônias gen	P Mot (Crises versivas)	Presente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado FSIQ 43
#132, 18, F	6	12	Presentes	Negativa	TCG; Miocl gen Ausências atípicas	CPC	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente FSIQ 58
#133, 13, F	4	9	Presentes	Negativa	TCG; Tônicas gen Ausências atípicas	Ausentes	Presente	Ausentes	Atraso severo	Severo
#134, 15, F	5 meses	14	Ausentes	Positiva	Presentes	Ausentes	Presente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado
#135, 17, F	3	14	Ausentes	Negativa	TCG Miocl gen	P Mot (Crises versivas)	Ausente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado FSIQ 59
#136, 11, F	3	8	Presentes	Negativa	TCG; Miocl gen Ausências atípicas	Ausentes	Ausente	Ausentes	Atraso moderado	Moderado FSIQ 51
#137, 15, F	6	9	Ausentes	Negativa	Tônicas gen	Ausentes	Ausente	Ausentes	Atraso leve	Leve
#138, 14, F	11	3	Presentes	Negativa	Tônicas gen	Ausentes	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente FSIQ 91

Tabela 5: Vinte e um pacientes com a "síndrome do córtex duplo" (SCD)

Pt. #, Idade, Sexo	Alt. epilept. generalizadas (EEG)	Alt. epilept. focais (EEG)	Atividade lenta (EEG)	Ressonância Magnética	Índice de heterotopia ¹	SPECT	Controle das crises com DAE	Cirurgia	Observações adicionais
#118, 20, F	Ausentes	Temporal E	Bifrontal predomínio E	Heterotopia laminar subcortical severa, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	23	Hipoperfusão rolandica E	Satisfatório	Não realizada	N/A
#119, 19, F	Ausentes	T-P-O E	Hemisfério esquerdo	Heterotopia laminar subcortical difusa. Espessura 3 vezes maior à E	20	Normal	Satisfatório	Não realizada	N/A
#120, 13, F	Ausentes	T - O bilat indep	Bifrontal	Heterotopia laminar subcortical severa, difusa, pred anterior. Padrão giral simplificado	19	Hipoperfusão occipital bilat	Satisfatório	Não realizada	N/A
#121, 17, F	Ponta-onda gen a 2 Hz	Occipitais bilaterais	Difusa	Heterotopia laminar subcortical leve, difusa. Padrão giral preservado	17	Normal	Insatisfatório	Calosotomia ant	Persistem drop att
#122, 12, F	Ausentes	F - C bilat indep/sinc	Bifrontal	Heterotopia laminar subcortical severa, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	21	Hipoperfusão occipital bilat	Insatisfatório	Não realizada	N/A
#123, 7, M	Ausentes	F-T-T bilat independentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical leve, difusa, pred anterior. Padrão giral preservado	10	Não realizado	Insatisfatório	Calosotomia total	Persistem drop att
#124, 12, F	Ausentes	Ausentes	Ausente	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral normal	19	Não realizado	Satisfatório	Não realizada	N/A
#125, 13, M	SBS - tipo ponta-onda lenta	T-P-O bilat predomínio E	Regiões posteriores	Heterotopia laminar subcortical moderada, centro-parietal bilateral	12	Hipoperfusão T-P-O E	Insatisfatório	Calosotomia post Corticect P-O D	Persistem drop att
#126, 2, M	Ausentes	F-C-P D	Ausente	Heterotopia laminar subcortical moderada, parieto-occipital bilateral	7	Hiperperfusão C-P D (total)	Insatisfatório	Corticect C-P D	Persistem crises parciais
#127, 6, F	Ponta-onda gen a 2 Hz	Ausentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical moderada, occipital bilateral	7	chegar Andréia	Insatisfatório	Calosotomia post	Persistem drop att
#128, 15, F	Ausentes	Occipitais bilaterais	Ausente	Heterotopia laminar subcortical leve, difusa, pred anterior. Padrão giral preservado	10	Não realizado	Insatisfatório	Não realizada	N/A
#129, 17, F	Ponta-onda gen a 2 Hz	Descargas multifocais	Difusa	Heterotopia laminar subcortical severa, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	9	Não realizado	Insatisfatório	Calosotomia ant	Persistem drop att
#130, 16, F	Ponta-onda gen a 2 Hz	Occipitais bilaterais	Difusa leve	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	14	Não realizado	Insatisfatório	Calosotomia ant	Persistem drop att
#131, 9, F	Ausentes	Frontais D	Difusa leve	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	9	Não realizado	Insatisfatório	Não realizada	N/A
#132, 18, F	Ponta-onda gen a 2-4 Hz	Ausentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical moderada, parieto-occipital bilateral	10	Não realizado	Insatisfatório	Não realizada	N/A
#133, 13, F	Ponta-onda gen a 2 Hz	Ausentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical severa, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	Não disponível	Não realizado	Insatisfatório	Não realizada	N/A
#134, 15, F	Ponta-onda gen a 3-5 Hz	Ausentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	Não disponível	Não realizado	Satisfatório	Não realizada	N/A
#135, 17, F	Ausentes	T - O bilat indep/sinc	Regiões posteriores	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	Não disponível	Não realizado	Satisfatório	Não realizada	N/A
#136, 11, F	Poliponta-onda gen 2-4 Hz	C - T bilat indep/sinc	Difusa	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	Não disponível	Não realizado	Insatisfatório	Não realizada	N/A
#137, 15, F	Poliponta-onda gen 2-4 Hz	Ausentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical moderada, difusa, sem assimetrias. Padrão giral simplificado	Não disponível	Não realizado	Satisfatório	Não realizada	N/A
#138, 14, F	Ponta-onda 3Hz	Ausentes	Difusa	Heterotopia laminar subcortical leve, difusa, sem assimetrias.	Não disponível	Não realizado	Satisfatório	Não realizada	N/A

Esta tese foi gestada ao longo de 6 anos atendendo a pacientes com epilepsia refratária, com um enfoque todo especial naqueles com displasias corticais. As idéias não estavam prontas quando do início, e realmente foram se desenhando ao longo da jornada. As hipóteses geradas, os resultados obtidos e as conclusões que puderam ser tiradas são inseparáveis do ato médico de atender a pacientes epiléticos dia após dia, antes e durante a realização deste trabalho. A tese demorou a ser concluída, mas expressa genuinamente a experiência que só pôde e só poderia mesmo ser conseguida com o tempo e os ensinamentos de cada paciente e de cada grupo de pacientes. A tese foi escrita em vários lugares, na medida da necessidade, da disponibilidade do tempo e do surgimento das idéias. Ela começou a ser escrita em Kwangju, em Agosto de 1995, e terminou somente 15 meses depois, em Recife, em Novembro de 1996. Muito embora as análises dos dados e a redação da maior parte da tese tenha sido feita nos dias e noites de Porto Alegre, as primeiras e as últimas palavras a serem escritas tiveram um valor todo especial. Assim, obrigado ao Hyoung-Ihl Kim e a Suzi Palmini por emprestarem os computadores e o estímulo para o começo e para o final desta empreitada.

‘You loved it, you hated it, you wanted to recreate it.

This is now, this is here, this is me, and this is what I wanted you to see.’

Michel Stipe, R.E.M., 1996