

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina

Daiane Piccolotto Carvalho Camargo

**Preditores neurofisiológicos e anatômicos dos
resultados cirúrgicos em pacientes com epilepsia
refratária associada à displasia cortical focal**

Porto Alegre
2010

Daiane Piccolotto Carvalho Camargo

Preditores neurofisiológicos e anatômicos dos resultados cirúrgicos em pacientes com epilepsia refratária associada à displasia cortical focal

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo programa da faculdade de medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio grande do sul.

Orientador Dr. André Palmini
Co- orientador: Dr. Eliseu Paglioli

Porto Alegre
2010

Daiane Piccolotto Carvalho Camargo

Preditores neurofisiológicos e anatômicos dos resultados cirúrgicos em pacientes com epilepsia refratária associada à displasia cortical focal

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina em Medicina e Ciências da saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul na área de concentração de Neurociências.

Aprovada em: 22 de Março de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Luis Fernando Garcias da Silva

Antônio Carlos Huf Marrone

Mirna Wetters Portuguez

Aos meus pais, irmãos e ao meu marido.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Doutor André Palmirini, pelo incentivo e pelos ensinamentos;

Ao Professor Doutor. Jaderson da Costa, que me incentivou desde o início da minha formação na área da Neurologia a seguir pelo caminho da pesquisa;

À Professora Doutora Rosany Piccolotto Carvalho, minha irmã, que sempre serviu de exemplo para mim;

À Professora Maritza Carvalho da Motta, minha irmã e ao meu cunhado Gilvan Pires da Motta, que me criaram e propiciaram meus estudos;

À Carolina Torres, minha “guru” e amiga pelos ensinamentos e por ter paciência;

À Márcia Rollsing e demais funcionários do Hospital São Lucas da PUCRS, por sua colaboração, pois sem eles teria sido impossível coletar todos os dados;

Aos Estudantes da Graduação William e Lucas, por me ajudarem a coletar os dados da pesquisa;

Ao meu sobrinho Daniel Oliveira, pelas artes gráficas;

À minha sobrinha (irmã) Maiara Carvalho da Motta, por me aturar nas horas mais difíceis;

Ao meu Marido Claudio Camargo, por me apoiar e estar sempre presente;

E aos meus pais que sempre me estimularam a estudar e a seguir em frente mesmo nas situações mais difíceis.

RESUMO

Introdução: Displasia cortical focal é uma das formas mais freqüentes de malformações do desenvolvimento cortical, estando intimamente relacionada com epilepsia de difícil controle em crianças e adultos. Caracterizam-se por alterações histológicas, imaginológicas e eletrofisiológicas peculiares. Até o momento foram descritos 5 tipos de achados na ressonância magnética de pacientes com displasia cortical focal. **Objetivos:** Estudar as relações entre lesões displásicas corticais e descargas epileptiformes ao eletroencefalograma de superfície e à Eletrocorticografia. Descrever os padrões histológicos, imaginológicos e eletrofisiológicos, bem como os resultados cirúrgicos encontrados. Tentar correlacionar padrões eletrofisiológicos e desfecho pós-cirúrgico. **Métodos:** Serão avaliados a histologia, o eletroencefalograma, a eletrocorticografia e a ressonância magnética de 63 pacientes operados no serviço de cirurgia da epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os resultados cirúrgicos (quanto ao controle de crises) foram avaliados através de revisão de prontuários, verificando-se o status quanto à taxa de sucesso no controle de crises na consulta de revisão mais recente. Estes dados foram confirmados e detalhados através de ligação telefônica, onde foram efetuadas perguntas específicas de acordo com ficha estruturada. **Resultados:** Foi observado que 55,5% dos pacientes estavam livres de crise em um ano após a cirurgia. Na última visita 47% dos pacientes permaneceram sem crises. As variáveis que se correlacionaram com prognóstico favorável foram ressecção completa das descargas durante a cirurgia, estar livre de crises no primeiro ano do pós-operatório. A única variável que se correlacionou com o intervalo livre de crises foi ressecção completa das descargas. A ressonância magnética de crânio se correlacionou de forma significativa com os achados histopatológicos. Por fim, devido ao comportamento peculiar das crises epiléticas nos pacientes com displasia cortical focal, foi descrito uma nova escala de resultados cirúrgicos para esta patologia. **Conclusão:** O resultado cirúrgico das crises segundo os dados apresentados se correlaciona de forma estatisticamente significativa com ressecção completa das descargas epileptogênicas sugestivas de displasia e com um resultado favorável em um ano após a cirurgia.

Palavras-chave: Epilepsia. Displasia cortical focal. Resultados cirúrgicos. Ressonância magnética. Eletroencefalograma. Eletrocorticografia.

ABSTRACT

Introduction: focal cortical dysplasia is one of the most frequent malformations of cortical development and is closely related intractable epilepsy in children and adults. They are characterized by histological, imaging and electrophysiological characteristics. So far have been described 5 types of magnetic resonance imaging of patients with focal cortical dysplasia. **Objectives:** To study the relationship between cortical dysplastic lesions and epileptiform electroencephalogram surface and Electrocorticography. Describe the histological patterns, imaging and electrophysiological and surgical results found. Try to correlate electrophysiological patterns and outcome after surgery. **Methods:** Will be evaluated histology, electroencephalogram, electrocorticography and the MRI of 63 patients operated in the service of epilepsy surgery at the Hospital São Lucas da Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul surgical results (regarding the seizure control) were assessed by review of medical records, verifying the status of the rate of success in controlling seizures in consultation with latest revision. These data were confirmed and detailed with a telephone call, where specific questions were performed according to structured form. **Results:** We observed that 55.5% of patients were seizure-free at 1 year after surgery. The last visit 47% of patients remained seizure-free. The variables that correlated with favorable prognosis were complete resection of discharges during the surgery and to be free of attacks in the first year after surgery. The only variable that correlated with seizure-free interval was complete resection of the discharges. A magnetic resonance imaging correlated significantly with histopathology findings. Finally, due to the peculiar behavior of epileptic seizures in patients with focal cortical dysplasia, was described a new scale of surgical outcomes for this disease. **Conclusion:** The surgical outcome of the seizure according to data presented correlates statistically significantly with complete resection of epileptogenic discharges suggestive of dysplasia and with a favorable outcome at one year after surgery.

Keywords: Epilepsy. Focal cortical dysplasia. Surgical results. Magnetic Resonance Imaging. Electroencephalogram. Electrocorticography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Alterações histopatológicas em pacientes com displasia cortical focal.....	12
Gráfico 1 – Tipos de crises observadas em pacientes investigados de forma não invasiva.....	27
Figura 2: Alterações encontradas no ECoG sugestivas de displasia cortical focal.....	14
Gráfico 2 – Resultado cirúrgico segundo a Escala de Engel em pacientes investigados de maneira não invasiva.....	32
Figura 3 – Alterações estruturais a RM em pacientes com displasia cortical focal.....	31
Gráfico 3 – Frequência do padrão ictal no EEG de superfície.....	39
Figura 4 – Curva de Kaplan Meier, chance de ficar livre de crises epiléticas ao longo dos meses.....	33
Gráfico 4 – Modelo de regressão da frequência de crises ao longo dos anos.....	45
Figura 5 – Eletroencefalograma.....	38
Gráfico 5 – Resultado cirúrgico segundo a Escala de Engel em todos os pacientes.....	46
Figura 6 – Eletrocorticografia.....	40
Gráfico 6 – Comportamento circadiano das crises epiléticas em pacientes com displasia cortical focal.....	47
Figura 7 – Eletrocorticografia.....	41
Gráfico 7 – Tipos de crises epiléticas.....	48
Figura 8 – Eletrocorticografia.....	42
Gráfico 8 – Resultados cirúrgicos de acordo com a Escala de segmento para pacientes com displasia cortical focal.....	49
Gráfico 9 - Distribuição do resultado cirúrgico de acordo com a escala de Engle em relação à nova.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos.....	26
Tabela 2 - Características da RM de crânio.....	30
Tabela 3 – Comparação de dados de imagem, histopatológicos, e neurofisiológicos com o resultado cirúrgico na última visita segundo a Escala de Engel.....	35
Tabela 4 – Comparação de dados clínicos com o resultado cirúrgico na última visita segundo a escala de Engel.....	36
Tabela 5 - Freqüência de descargas epileptiformes sugestivas de displasia cortical focal.....	42
Tabela 6 - Correlação entre as características anatômicas à RM com os achados anátomo patológicos e neurofisiológicos.....	44
Tabela 7 - Escala para segmento de pacientes com displasia cortical focal.....	49
Tabela 8 - Comparação dos resultados cirúrgicos em estudos que usaram eletrodos intracerebrais com os resultados da nossa coorte.....	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DCF – Displasia Cortical Focal

MDC – Malformações do Desenvolvimento Cortical

RM – Ressonância Magnética

EEG – Eletroencefalograma

ECoG - Eletrocorticografia

SEEG – *Stereo* Eletroencefalograma

EH – Esclerose Hipocampal

PCE/HSL-PUCRS – Programa da Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

VEEG - Vídeo Eletroencefalograma

H-E – Hematoxilina e Eosina

Sumário

1	Introdução.....	12
2	Objetivos.....	18
2.1	Objetivos gerais.....	18
2.2	Objetivos específicos	18
2.2.1	Parte I Resultados cirúrgicos e seus determinantes em pacientes com displasia cortical focal avaliado através de protocolo de investigação não invasiva.	18
2.2.2	Parte II Correlação dos achados eletroencefalográficos e eletrocorticográficos nas displasias corticais focais.	19
2.2.3	Parte III Dinâmica das crises epiléticas no pós-operatório em pacientes com displasia cortical focal.....	20
3	Método científico.....	21
3.1	Grupo estudado:.....	21
3.2	Esquema experimental.....	21
3.2.1	Vídeo Eletroencefalograma (VEEG).....	21
3.2.2	Ressonância Magnética de Crânio (RM).....	22
3.2.3	Eletrocorticografia (ECoG).....	23
3.2.4	Histopatologia:.....	23
3.2.5	Resultado cirúrgico e prognóstico:.....	24
3.3	Análise estatística	25
4	Resultados.....	26
4.1	Parte I Resultados cirúrgicos e seus determinantes em pacientes com displasia cortical focal avaliados através de protocolo de investigação não invasiva	26
4.1.2	Freqüência das crises	27
4.1.3	Estudo neurofisiológico	28
4.1.3.1	Eletroencefalograma de escalpo	28
4.1.3.2	Eletrocorticografia aguda.....	29
4.1.4	Ressonância Magnética	29
4.1.5	Achados anatomopatológicos	31
4.1.6	Resultados cirúrgicos e prognósticos.....	32
4.2	Parte II Correlação dos achados eletroencefalográficos e eletrocorticográficos nas displasias corticais focais.....	37
4.2.1	Estudos neurofisiológicos.....	37
4.2.1.1	Eletroencefalograma de escalpo	37
4.2.1.2	Eletrocorticografia aguda:.....	39
4.2.2	Ressonância magnética:	43
4.3	Parte III Dinâmica das crises epiléticas nos pós-operatório em pacientes com displasia cortical focal.....	45
4.3.1	Freqüência das crises	45
4.3.2	Resultado cirúrgico segundo a escala de Engle.....	46
4.3.3	Ritmo circadiano das crises epiléticas.....	46

4.3.4 Tipos de crise epiléptica.....	47
4.3.5 Escala de segmento para pacientes com displasia cortical focal.....	48
5 Discussão	51
6 Conclusão.....	55
7 Bibliografia.....	56
7 Anexos.....	59
Anexo A - Ficha de seguimento pós-operatório dos pacientes com Displasia Cortical Focal.	59
Anexo B: Artigo	61

1 Introdução

Displasia cortical focal (DCF) é uma das formas mais freqüentes de malformações do desenvolvimento cortical (MDC), sendo a patologia subjacente a uma parcela significativa de epilepsias parciais refratárias ao tratamento medicamentoso. Estas lesões displásicas caracterizam-se por alterações na micro-arquitetura do córtex cerebral, acompanhadas ou não por células anormais, principalmente neurônios dismórficos (gigantes, displásicos) e células em balão. Com base na presença ou não destas células anormais no tecido malformado, classificações recentes dividem as DCFs em dois tipos principais. As DCFs tipo I caracterizam-se por perda do padrão laminar do córtex, entretanto sem a presença de células anormais, ou seja, de neurônios displásicos ou células em balão. Por outro lado, é justamente a presença destas células anormais que define as DCFs tipo II, onde se associam, também, à perda da laminação. De forma ainda mais detalhada, as DCF tipo II subdividem-se em dois subtipos. No subtipo IIA as células anormais são neurônios dismórficos (displásicos), enquanto no subtipo IIB, além destes neurônios displásicos encontra-se também células muito grandes, com citoplasma intensamente eosinofílico, denominadas células em balão (*balloon cells*), figura 1 (Palmini, 2004).

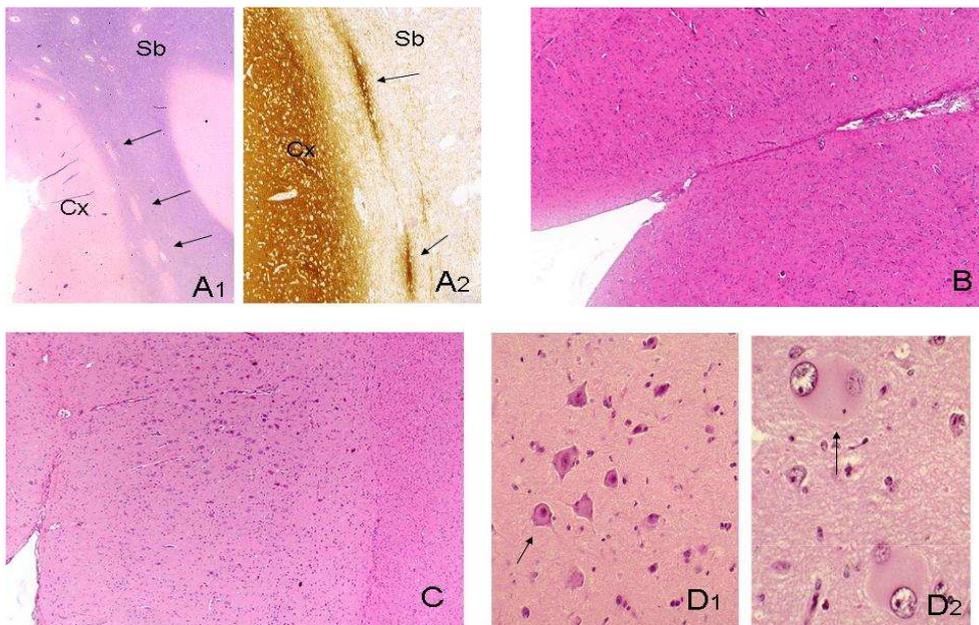


Figura 1: **A1**- Coloração por hematoxilina e Eosina (H-E), mostrando alterações mínimas do desenvolvimento cortical; **A2** – mesmo corte com impregnação por imunohistoquímica, sinaptofisina; **B**- DCF tipo I, coloração por H-E acima da linha neocortex normal, abaixo neocortex com perda da laminação e neurônios ectópicos na camada 1; **C**- coloração por H-E, DCF tipo II-A, presença de neurônios dismórficos; **D1**- coloração por H-E, neurônios dismórficos; **D2**- coloração por H-E, células em balão, DCF tipo IIB.

O reconhecimento das DCF como causa freqüente de epilepsia refratária em crianças e adultos tem estreita ligação com o advento da neuroimagem por ressonância magnética (RM). Alguns padrões de imagem bastante característicos podem ser observados, incluindo-se perda da nitidez da transição entre a substância cinzenta e a substância branca, espessamento focal do córtex associado, muitas vezes, a áreas de hipersinal na transição córtico-subcortical (Lee, Choe *et al.*, 2001; Colliot, Antel *et al.*, 2006). Este hipersinal comumente estende-se até a superfície ventricular (*transmantle sign*). Apesar da alta resolução dos aparelhos de RM hoje disponíveis, em alguns pacientes estas lesões displásicas podem não ser identificadas à imagem ou apenas uma parte de uma DCF pode ser visualizada, enquanto outras áreas da lesão histológica são invisíveis à imagem.

Além da descrição e da confirmação das características aos exames de imagem, tem havido um interesse crescente pela identificação de padrões eletrográficos que possam sugerir a presença de lesões displásicas subjacentes, em especial nas regiões adjacentes à lesão onde, conforme mencionado acima, alterações microscópicas podem não ser visíveis à RM. A identificação de possíveis marcadores eletrográficos poderia não apenas permitir uma suspeita etiológica precoce, antes da realização da RM, como ser de extrema utilidade naqueles pacientes nos quais ou a RM é normal, ou permite a visualização de apenas uma parte da displasia (Palmini, 2006). Neste sentido, um estudo pioneiro analisando registros eletrográficos obtidos agudamente durante eletrocorticografia (ECoG) publicado nos anos 90 (Palmini, Gambardella *et al.*, 1995), mostrou que um percentual elevado de pacientes com DCF apresentavam padrões de atividade epileptiforme muito distintos e virtualmente específicos para esta patologia. Estes autores descreveram três padrões de atividade epileptiforme: (i) descargas epileptiformes repetitivas, contínuas ou quase-contínuas, (ii) crises eletrográficas recorrentes e (iii) surtos paroxísticos (*bursts*) de trens de pontas de alta freqüência (figura 2).

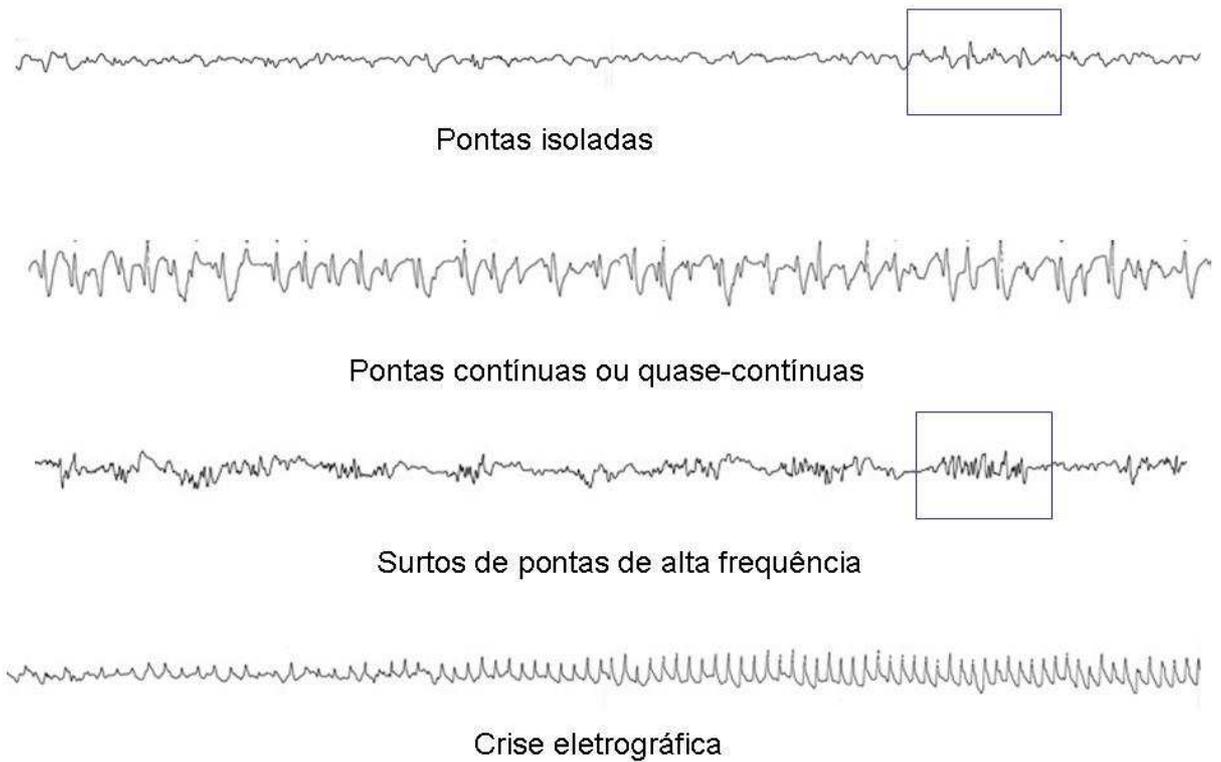


Figura 2: Alterações encontradas na eletrocorticografia sugestivas de displasia cortical focal.

Tais alterações epileptiformes sugerem que estas lesões displásicas apresentariam um grau elevado de epileptogenicidade. Ao longo dos anos, uma série de autores têm confirmado e expandido estes achados à eletrocorticografia (Dubeau, Palmini *et al.*, 1998; Rosenow, Luders *et al.*, 1998; Morioka, Nishio *et al.*, 1999; Chassoux, Devaux *et al.*, 2000; Ferrier, Aronica *et al.*, 2006), inclusive sua possível especificidade para DCF (Sullivan, Kull *et al.*, 2005). Além disto, os mesmos autores (Gambardella, Palmini *et al.*, 1996) descreveram também no eletroencefalograma (EEG) de escalpo, de pacientes com DCF e epilepsia parcial refrataria, um padrão de descargas epileptiformes repetitivas, contínuas ou quase-contínuas ou seqüências de ondas agudas prolongando-se por mais de 1 segundo, foi registrado mais freqüentemente em pacientes com displasia cortical focal do que em pacientes com outros tipos de lesão. Estes autores também observaram que tal padrão eletrográfico, possui valor localizatório em relação à zona epileptogênica (Palmini, 2006). Em registros diretos sobre o tecido cerebral displásico, atividade epileptiforme semelhante foi também descrita por Palmini *et al* (1995) na eletrocorticografia aguda e por Chassoux *et al* (2000), com eletrodos intra-cerebrais de profundidade. Nestes estudos, a zona epileptogênica foi corretamente identificada pelo Ecog e pelo *stereo* eletroencefalograma

(SEEG) em mais de 80% dos casos (Palmini, Gambardella *et al.*, 1995; Chassoux, Devaux *et al.*, 2000).

Outros autores também têm abordado as correlações entre o EEG de escalpo e a eletrocorticografia aguda em pacientes com DCF. Por exemplo, Hirabayashi e colaboradores (1993) analisaram o EEG de escalpo de 20 pacientes com DCF e mostraram que a distribuição espacial das descargas epileptiformes interictais correlacionou-se com a extensão da lesão e o prognóstico cirúrgico. Pontas localizadas e lentificação focal no EEG de superfície sugeriam lesões displásicas pequenas, lobares, geralmente passíveis de ressecção completa. Por outro lado, lentificação não localizada e pontas difusas, em conjunto com descargas paroxísticas bilaterais e síncronas, correlacionaram-se com lesões displásicas mais extensas, geralmente multilobares e prognóstico cirúrgico reservado. Além disto, propuseram que o padrão de atividade ictal ao EEG permitiria uma melhor definição da extensão da zona a ser ressecada, especialmente mostrando se a lesão estrutural estaria ou não contida nos limites das descargas ictais (Hirabayashi, Binnie *et al.*, 1993). Na análise do ECoG trans-operatório, estes autores notaram que a presença de descargas multifocais prévias à cirurgia e, especialmente, a persistência de descargas no ECoG pós-ressecção, implicou em prognóstico cirúrgico desfavorável. Abordando também os traçados de EEG de escalpo ictais, Francione e colaboradores (2003) demonstraram que a região cortical nas quais as descargas ictais se originaram e se propagaram nos primeiros segundos não necessariamente coincide com a área displásica (Francione, Vigliano *et al.*, 2003). Na maior parte das vezes, esta zona de início ictal ao EEG de escalpo é mais extensa do que a lesão estrutural. Até que ponto, entretanto, isto se deve ao envolvimento de tecido normal peri lesional, como sugerem estes autores (Francione, Vigliano *et al.*, 2003), ou ao fato de áreas microscopicamente displásicas adjacentes a lesões visíveis serem muitas vezes não visualizadas à RM, não está claro. Outros autores não encontraram padrões eletrográficos ao EEG de superfície que fossem específicos para pacientes com DCF (Quirk, Kendall *et al.*, 1993).

A cirurgia ainda é a melhor opção de tratamento para os pacientes com displasia cortical focal. Séries recentes têm demonstrado que em 2 anos após a cirurgia 42 a 87% dos pacientes permanecem livres de crises (Lerner, Salamon *et al.*, 2009). Nestes pacientes o maior preditor de melhora é a ressecção completa da área displásica (Kim, Lee *et al.*, 2009; Krsek, Maton *et al.*, 2009), sendo esta identificada pelas alterações na ressonância magnética, quando presentes, e através da identificação da zona epileptogênica no EEG e ECoG (kserk). Dos pacientes com ressecção incompleta, apenas 30 a 35% evoluem sem crises (Kim, Kim *et al.*, 2008; Krsek, Maton *et al.*, 2008). Kim et al (2009) avaliando 166

pacientes com DCF encontraram que ressecção incompleta ($p < 0,001$), lesões displásicas leves ($p = 0,01$) e presença de crises tônicas clônicas generalizadas são responsáveis por um prognóstico pior (Kim, Lee *et al.*, 2009).

Com o advento da neuroimagem ficou claro que a displasia cortical focal representa talvez a principal etiologia de epilepsias graves com origem no neocortex. Isto explica o grande número de estudos publicados nesta última década a respeito dos diferentes aspectos deste tipo de epilepsia, priorizando as descrições de neuroimagem, neuropatologia e resultados cirúrgicos. Apesar desta densa literatura alguns aspectos de nítida relevância clínica, seguem muito pouco explorados. Três destes aspectos constituem o cerne desta dissertação. Em primeiro lugar a maioria das series cirúrgicas de pacientes com epilepsia grave associada à displasia cortical focal reporta resultados após investigação pré-operatória com eletrodos invasivos (Kral, Clusmann *et al.*, 2003; Cohen-Gadol, Ozduman *et al.*, 2004; Hader, Mackay *et al.*, 2004; Park, Kim *et al.*, 2006; Krsek, Maton *et al.*, 2008), seja placas subdurais, seja eletrodos intracerebrais. Não está claro o quanto estas estratégias de investigação que agregam risco e custo, apresentam vantagens sobre estratégias de investigação pré-cirúrgicas não invasivas.

Assim a primeira parte desta dissertação apresenta os resultados cirúrgicos de uma extensa serie de pacientes com displasia cortical focal investigado de forma não invasiva e operados sobre controle eletrocorticográfico e estimulação funcional cortical trans-operatória das regiões eloqüentes do córtex cerebral. Mostraremos que os resultados obtidos com esta estratégia não invasiva são comparáveis àqueles obtidos com procedimentos caros e que oferecem riscos elevados de complicações aos pacientes.

Em segundo lugar um dos avanços no entendimento das DCF foi à descoberta de que a intimidade neurofisiológica destas lesões determina em muitos pacientes padrões eletroencefalográficos e/ou eletrocorticográficos bastante peculiares, mais especificamente, pacientes com epilepsia associada à DCF podem apresentar descargas epileptiformes rítmicas ou na forma de paroxismos de atividade muito rápida (*bursts*), geralmente focais situados nas áreas do escalpo ou diretamente sobre o córtex cerebral onde se localiza a displasia. Apesar dos diversos estudos existentes, ainda não são conhecidas as relações entre estes padrões eletrográficos e as características de neuroimagem e neuropatologia das lesões displásicas. Desta forma a segunda parte deste trabalho busca dissecar estas alterações eletrográficas (comuns aos pacientes com DCF) quanto aos seus correlatos de neuroimagem e de histopatologia.

Por fim, é praticamente consenso entre os especialistas que a valorização do resultado cirúrgico obtido em pacientes com DCF que envolvem o neocortex cerebral deve

ser diferente daquele relacionado ao tratamento cirúrgico de epilepsias do lobo temporal associadas à esclerose hipocampal (EH). Como historicamente (e até hoje!) a grande maioria dos centros que trabalha com cirurgia da epilepsia priorizaram (e ainda priorizam) pacientes com epilepsia do lobo temporal, a valorização do resultado cirúrgico tem um claro viés para este tipo de epilepsia. A longa experiência do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS (PCE/HSL-PUCRS) com pacientes portadores de DCF, tem ensinado que os resultados obtidos com a cirurgia nestes pacientes devem ser vistos sob um prisma menos maniqueísta e que acomode um leque mais amplo de resultados e conseqüentemente de impacto sobre a condução da vida diária dos pacientes. Muitos pacientes com epilepsia e com DCF que por diferentes razões, persistem com crises epilépticas após a cirurgia, obtêm ganhos significativos que extrapolam a mera comparação da freqüência de crises no pré e pós-operatório. Estes pacientes podem, por exemplo, deixar de ter crises diurnas e passar a ter crises apenas durante o sono, o que representa uma melhora dramática na qualidade de vida destes pacientes. Além disto, muitos pacientes que apresentavam crises epilépticas com generalização secundária, com sérios riscos de lesões corporais, passam a ter apenas crises epilépticas parciais. A persistência de quaisquer tipos de crises (independente da variação circadiana e da presença ou não de generalização secundária) é classificada como “fracasso cirúrgico” pelas classificações oficiais de resultados cirúrgicos, o que em nossa opinião, não faz justiça aos ganhos obtidos por estes pacientes e suas famílias. Portanto a terceira e última parte desta dissertação aborda o que denominamos de dinâmica das crises epilépticas no pós-operatório dos pacientes com DCF, e busca entender não apenas os fatores que se correlacionam com o “controle completo das crises”, mas também os fatores que permitem antecipar uma dinâmica favorável de crises no pós-operatório quanto ao ritmo circadiano e ocorrência de generalização secundária.

Neste terceiro e último aspecto também analisaremos outra dinâmica de crises que nos parece típicas dos pacientes com DCF, a saber, a possibilidade de que há longos intervalos livres de crises. O porquê desta recorrência tardia e da obtenção do intervalo livre de crise é objeto de estudo sobre o qual não encontramos paralelo na literatura até o momento.

Na sessão a seguir os objetivos aqui expostos serão então formalizados e especificados.

2 Objetivos

2.1 Objetivos gerais

O objetivo principal deste trabalho é estudar as relações neurofisiológicas, anatômicas e cirúrgicas em pacientes com displasias corticais focais submetidos à investigação pré-cirúrgica e tratamento cirúrgico por crises epiléticas focais refratárias ao tratamento medicamentoso.

2.2 Objetivos específicos

Como este trabalho é formado por três estudos distintos na mesma população, os objetivos específicos de cada estudo serão apresentados separadamente. Desta maneira os objetivos serão divididos em três partes, conforme cada um dos três subprojetos:

2.2.1 Parte I Resultados cirúrgicos e seus determinantes em pacientes com displasia cortical focal avaliado através de protocolo de investigação não invasiva.

- ✓ Descrever as características clínicas e demográficas da coorte, incluindo apenas os pacientes avaliados de forma não invasiva.
- ✓ Descrever os achados eletroencefalográficos e eletrocortigráficos, com ênfase na frequência e caracterização de descargas epileptiformes continua nos dois tipos de traçado.
- ✓ Descrever as características morfológicas, a localização e o tamanho das lesões displásicas observadas nas imagens por RM.
- ✓ Descrever os achados anatomopatológicos conforme classificação histopatológica atual das displasias corticais focais.

- ✓ Descrever os resultados cirúrgicos quanto ao controle de crises.
- ✓ Verificar características prognósticas do padrão e extensão das descargas ao EEG e ao ECoG, correlacionando os achados eletrográficos com o resultado cirúrgico quanto ao controle de crises.
- ✓ Nos pacientes com recorrência de crises após a cirurgia, correlacionar o intervalo de livre de crises com a localização e tamanho das lesões, bem como com a extensão da ressecção da lesão visível e das regiões corticais que apresentavam descargas contínuas ao ECoG.

2.2.2 Parte II Correlação dos achados eletroencefalográficos e eletrocorticográficos nas displasias corticais focais.

- ✓ Descrição dos aspectos clínicos e demográficos de todos os pacientes operados no PCE/HSL-PUCRS, independentemente do tipo de avaliação pré-operatória.
- ✓ Descrever os padrões epileptiformes ao EEG de escalpo em pacientes com DCF.
- ✓ Descrever os padrões epileptiformes ao ECoG transoperatório em pacientes com DCF.
- ✓ Verificar a frequência de ocorrência de padrões de descargas epileptiformes contínuas ou em paroxismos (bursts) tanto ao EEG quanto ao ECoG de pacientes com displasias corticais focais.
- ✓ Correlacionar a extensão espacial das descargas epileptiformes contínuas ao EEG e ao ECoG em pacientes com DCF.

- ✓ Correlacionar a presença e as características anatômicas das lesões displásicas à RNM com os achados anatomopatológicos e com o padrão e a extensão das descargas contínuas ao EEG e ao ECoG.

2.2.3 Parte III Dinâmica das crises epiléticas no pós-operatório em pacientes com displasia cortical focal.

- ✓ Descrição dos aspectos clínicos e demográficos de todos os pacientes operados no PCE/HSL-PUCRS.
- ✓ Descrever a frequência total de crises epiléticas, e sua subdivisão em crises parciais e secundariamente generalizadas, bem como em crises em vigília e em sono na coorte completa de pacientes com displasias corticais focais no pré e em diferentes períodos do pós-operatório.
- ✓ Comparar a frequência de crises no pré-operatório em relação ao ciclo sono vigília e a presença ou de generalização secundária com a frequência das mesmas no pós-operatório.
- ✓ Propor uma nova classificação de prognóstico cirúrgico para os pacientes com DCF.

3 Método científico

3.1 Grupo estudado

Este estudo avaliou originalmente 74 sujeitos que apresentavam epilepsia focal de difícil controle medicamentoso devido à displasia cortical focal. Todos os sujeitos foram avaliados e operados do Hospital São Lucas da PUC, de forma consecutiva, no período de 1988 a 2008. Destes 11 sujeitos foram excluídos da análise por não apresentarem confirmação histológica do diagnóstico, devido a material insuficiente para análise histopatológica. Desta maneira, os 63 sujeitos restantes apresentam diagnóstico inequívoco de displasia cortical focal confirmado por análise histopatológica. Todos os sujeitos foram submetidos à investigação pré-operatória onde foi realizado Vídeo eletroencefalograma (VEEG) de escalpo, ressonância magnética de crânio, exames laboratoriais e ainda avaliação neuropsicológica, cujos dados não foram levados em consideração neste estudo. E ainda eletroencefalograma com eletrodos subdurais, de demora, foi realizado em 11 pacientes selecionados. Os dados demográficos serão apresentados na tabela 1.

3.2 Esquema experimental

3.2.1 Vídeo Eletroencefalograma (VEEG)

Para o VEEG, foi utilizado um aparelho de eletroencefalograma de 16 canais, e para a colocação de eletrodos foi adotado o sistema internacional 10/20, e os dados foram gravados diretamente por cabo de telemetria. Eletrodos esfenoideais, zigomáticos e supra-orbitais foram usados sempre que necessário e a aquisição do traçado de todos os pacientes foi realizada em sono e vigília com pelo menos 72 horas de duração.

Nos registros de escalpo interictais foram avaliados: (i) os ritmos de base em vigília; (ii) a presença de descargas epiléticas; (iii) o padrão de descargas, quanto ao tipo, frequência e ritmo e (iv) as regiões envolvidas por cada padrão de descargas. Nos registros

ictais serão avaliados: (i) o padrão epileptiforme ictal e (ii) as regiões envolvidas no início das crises.

Os ritmos de base foram classificados como (i) normais, (ii) focalmente lentificados, (iii) unilateralmente lentificados ou (iv) difusamente lentificados, conforme a lentificação ocorrer em um ou dois lobos adjacentes de um hemisfério (“focal”), em mais de dois lobos de um hemisfério (“unilateral”), ou em qualquer distribuição que envolva ambos os hemisférios (“difusa”). Os padrões de descargas epileptiformes foram classificados como (i) descargas de pontas ou ondas agudas isoladas, intermitentes, (ii) trens de descargas (pontas ou ondas agudas), rítmicos ou semi-rítmicos, com duração mínima de 2 segundos (iii) surtos paroxísticos, recorrentes de pontas de alta frequência ou (iv) surtos de descargas generalizadas, com qualquer morfologia. Por fim, o padrão epileptiforme ictal (no início da crise) foi classificado em (i) atenuação da atividade elétrica, (ii) atividade lenta rítmica, nas frequências theta ou delta, (iii) padrão recrutante de pontas ou ondas agudas. Tanto as alterações interictais quanto as ictais foram subclassificadas quanto a sua extensão da mesma forma que as alterações de ritmo de base em vigília (focais unilaterais ou difusas).

3.2 2 Ressonância Magnética

Ressonância magnética foi realizada em todos os pacientes. Foi utilizado um aparelho Siemens Magnéton de 1.5 Teslas, nas seqüências ponderadas em T1, T2, FAST FLAIR e *Inversion Recovery*, e aquisições nos planos sagital, axial e coronal. Os exames foram avaliados quanto à presença ou não de lesões sugestivas de displasia cortical. As lesões foram analisadas quanto à presença de: (i) apagamento da transição entre substância branca e cinzenta, (ii) espessamento focal do córtex e (iii) áreas de hipersinal na transição córtico-subcortical, estendendo-se ou não até a superfície ventricular (sinal ‘*transmantle*’). Além disto, as lesões displásicas foram classificadas quanto a sua extensão em (i) pequena (≤ 2 cm), (ii) média (> 2 cm e < 5 cm) e (iii) grande (≥ 5 cm). E ainda quanto à localização em: (i) frontal, (ii) central, (iii) parietal, (iv) temporal, (v) insular e (vi) occipital.

3.2.3 Eletrocorticografia (ECoG)

Durante a cirurgia todos os pacientes foram submetidos à Eletrocorticografia aguda. Nos registros eletrocorticográficos os padrões de descargas foram subdivididas em (i) pontas isoladas, intermitentes, (ii) descargas epileptogênicas contínuas, ou quase-contínuas, rítmicas ou semi-rítmicas, (iii) surtos paroxísticos (*bursts*) de trens de pontas de alta frequência, (iv) crises eletrográficas recorrentes. Além disto, foram anotadas alterações nos ritmos de base, caracterizados por atividade lenta contínua ou atividade lenta intermitente. A distribuição espacial das atividades epileptógenas foi subdividida em acometimento (i) focal, quando envolveu até três eletrodos adjacentes; (ii) lobar, quando envolveu mais de três eletrodos adjacentes ou qualquer número de eletrodos não adjacentes, porém dentro de um mesmo lobo e (iii) multilobar quando houve o envolvimento de eletrodos em mais de um lobo. Para cada um dos padrões de descarga definidos acima, foi determinada a extensão. Quando se notou a associação de um dos três padrões mais característicos de lesões displásicas (descargas epileptogênicas contínuas ou quase-contínuas, surtos paroxísticos de trens de pontas de alta frequência e crises eletrográficas recorrentes) com descargas epileptógenas isoladas, a distribuição destas últimas foi denominada de 'multilobar' caso estendam-se a um lobo diferente daquele com os padrões característicos.

3.2.4 Histopatologia

A classificação das alterações displásicas foi realizada de acordo com o sistema de Palmiini e colaboradores (2004) (Palmiini, Najm *et al.*, 2004). As peças cirúrgicas na época da cirurgia haviam sido fixadas em formalina a 10%, embebidas em parafina e após seccionadas (4-10 μ m), as lâminas foram coradas com Hematoxilina e Eosina, Recentemente na Universidade de Bonn, Alemanha, no departamento de Patologia as peças foram cortadas, coradas em Hematoxilina e Eosina, e ainda foi realizado investigação imunohistoquímica (sinaptotofisina).

3.2.5 Resultado cirúrgico e prognóstico

Para a realização da cirurgia foram utilizados os resultados dos exames de imagem e eletrofisiológicos como descrito acima. Na decisão da área a ser ressecada foi levado em consideração à presença de lesão visível na RM de crânio. Nos pacientes que não possuíam lesão visível a RM de crânio a área cirúrgica foi baseada nos resultados do EEG de escalpo, em alguns casos foi usado *strips* e em todos os casos foi realizado ECoG durante a cirurgia. Para avaliar a extensão da ressecção da lesão foram utilizados dois parâmetros: i) ressecção de toda a lesão visível na RM de crânio; ii) ausência de pontas contínuas e/ou pontas de alta frequência no ECoG realizado no pós-operatório imediato.

O prognóstico pós-operatório foi obtido através de revisão de prontuários, verificando-se o status quanto ao controle de crises na consulta de revisão em um ano e na última consulta após a cirurgia. Estes dados foram confirmados e detalhados através de ligação telefônica, quando se achou necessário, onde foram efetuadas perguntas específicas de acordo com ficha estruturada, conforme anexo A. O resultado cirúrgico quanto ao controle de crises foi classificado de acordo com número total de crises e após de acordo com a escala de Engel (Engel, 1993).

3.3 Análise estatística

Os dados foram digitados em um banco específico, criado em Excel 2003, e analisados com o pacote estatístico SPSS para Windows, versão 11,5 e no pacote R versão 2.10.0 (Team, 2009).

As variáveis quantitativas como idade e tempo de doença, foram descritas através de médias e desvios padrões. As variáveis neurofisiológicas, de imagem e demais variáveis categóricas foram descritas por frequências.

Para comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado com correção de Yates, e o teste exato de Fisher, nas tabelas cruzadas. Para os testes de comparação foram utilizados o teste de Rank de Wilcoxon e o teste de Kruskal-Wallis. Foram verificadas as concordâncias entre o EEG e o ECoG, em relação ao padrão de descarga e a extensão destas, e entre cada um destes e a RM, em relação a presença de lesão ou descarga focal e a extensão das descargas e da lesão. Para isso foi calculado o coeficiente Kappa. A comparação dos possíveis fatores prognósticos com os grupos de resultado cirúrgico foi feito através do teste do qui-quadrado com correção de Yates. Para avaliação de possíveis fatores de confusão foi utilizado o modelo de regressão linear múltipla, cujo desfecho é o valor da escala de Engel (que mede o resultado cirúrgico). Foi construída uma reta de regressão com relação ao tempo e a frequência de crises observadas. Foram considerados significativos valores de P inferiores a 5%.

4 Resultados

4.1 Parte I Resultados cirúrgicos e seus determinantes em pacientes com displasia cortical focal avaliados através de protocolo de investigação não invasiva

Foram avaliados 56 pacientes de maneira não invasiva. Dos 56 pacientes 18 foram operados mais de uma vez, sendo que quatorze sofreram 2 cirurgias, dois foram submetidos a 3 procedimentos cirúrgicos e dois foram submetidos a 4 procedimentos cirúrgicos. Os dados demográficos serão apresentados na tabela 1.

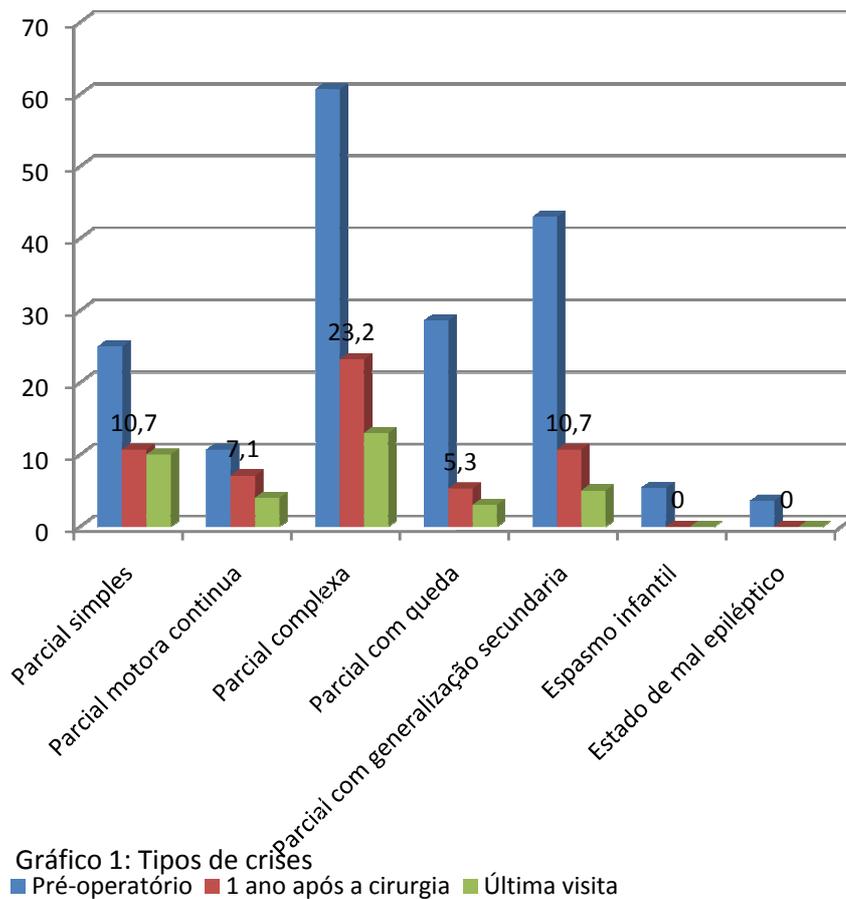
Tabela 1: Dados demográficos

Variáveis	Todos pacientes (Média)	Pacientes avaliados de maneira não invasiva (Média)
Idade	1-50 a (20)	1-50 a (23)
Idade início das crises	0,1-22 a (3,8)	0,1-22 a (4)
Idade na primeira cirurgia	0,5-39 a (14,4)	0,5-39 (14,6)
Sexo:		
Feminino	29	25
Masculino	34	31
Óbitos	3	3
Localização da lesão:		
Temporal	11	10
Extratemporal	52	46
Déficit neurológico:		
Pré- operatório	22,2%	23,2%
Pós-operatório imediato	36,5%	35,7%
Pós operatório tardio	34,9%	33,9%

Fonte a autora (2010)

4.1.2 Freqüência das crises

A freqüência das crises no pré-operatório variou de 3 a 1800 crises por mês (Média: 360,73 crises/mês, DP: 370,73), sendo que 5 pessoas apresentavam crises parciais contínuas. O tempo mínimo que os pacientes passaram sem apresentar crise foi de 0,03 meses e o tempo máximo foi de 120 meses (Média: 8,43 meses, DP: 20,49 meses), sendo que 14 pessoas permanecem sem crises até o momento. As freqüências dos tipos de crise antes e após a cirurgia serão apresentadas no gráfico 1. Onde se pode notar uma diminuição da quantidade total de crises e ainda uma alteração do tipo da crise com diminuição de crises com generalização secundária que são incapacitantes aos pacientes.



4.1.3 Estudo neurofisiológico

4.1.3.1 Eletroencefalograma de escalpo

Eletroencefalograma de escalpo foi realizado em todos os pacientes, e os achados serão descritos a seguir. O ritmo de base foi normal em 25% (14) dos casos, estava focalmente lentificado em 37,5% (21), 23,2% (13) estava lentificado em um dos hemisférios e lentificação difusa foi encontrada em 10,7% (6) dos casos. Em 48,3% (31) casos foram encontrados descargas epileptiformes características de displasia cortical focal, sendo 39,9% descargas rítmicas ou semi-rítmicas e 9% de surtos paroxísticos de alta frequência. Pontas ou ondas agudas estavam presentes em 80,4% (45) dos casos, dos quais 28 pacientes apresentavam apenas pontas ou ondas agudas intermitentes. Nestes traçados as descargas eram focais em 25% (14) das vezes, lobares em 14,3% (8) e multilobares em 58,9% (33). Quanto a localização das descargas 28,5% (16) estavam localizadas no lobo temporal, 21,5% (12) na região central, 10,8% (6) no lobo frontal, 10,8% (6) no lobo occipital e em 1 caso as descargas eram hemisféricas. O padrão ictal mais freqüente foi a presença de atividade rítmica teta ou delta (35,7%), seguido por um padrão recrutante de pontas ou ondas agudas (30,4%), o padrão de surto supressão (3,6%) e de atividade gama de baixa amplitude (3,6%) foram observados em 4 pacientes. Atividade beta rítmica (1,8%), descargas generalizadas (1,8%) e descargas periódicas rítmicas (1,8%) foram observadas em três pacientes distintos. Não foi possível identificar as crises em um paciente devido ao excesso de artefatos. Nos demais pacientes, 5,4% dos casos, não foi identificado crises durante a monitorização.

Quanto à localização do início da crise, em 30,3% (17) as crise se originaram na região temporal, 28,6% (16), na região frontal, 19,7% (11) na região central, 12,5% (7) na região occipital, 10,7% (6) na região parietal e em 7,14% (4) as crises não puderam ser localizados, pois as descargas iniciaram em um dos hemisférios.

4.1.3.2 Eletrocorticografia aguda

Eletrocorticografia aguda foi realizado em todos os pacientes para determinar a extensão da área a ser ressecada. Descargas com características displásicas foram encontradas em 75% dos pacientes estudados, sendo que 55,4% eram descargas contínuas ou quase-contínuas, rítmicas ou semi-rítmicas e 19,6% dos casos as descargas eram tipo surtos paroxísticos de pontas de alta freqüência. Pontas isoladas intermitentes foram encontradas em 55,4% das vezes, crises eletrográficas recorrentes em 5,4% dos casos e descargas periódicas também em 5,4% dos casos.

4.1.4 Ressonância Magnética

Ressonância magnética foi realizada em todos os pacientes. As lesões foram analisadas quanto à presença de: (i) apagamento da transição entre substância branca e cinzenta, (ii) espessamento focal do córtex e (iii) áreas de hipersinal na transição córtico-subcortical, estendendo-se ou não até a superfície ventricular (sinal *'transmantle'*), que são alterações freqüentemente encontradas nos pacientes portadores de displasia cortical focal. Em 10 pacientes não se observou alterações visíveis na RM de crânio. As características das lesões encontradas serão apresentadas na tabela 2.

A tabela 2 mostra que as lesões mais freqüentes foram a Perda da nitidez entre substancia branca e cinzenta, Espessamento focal no córtex e Hipersinal na lesão, sendo as de tamanho médio e grandes mais freqüentes. Onde a maioria das lesões estava localizada na área Frontal e Occipital com maior ocorrência no lado Direito.

Tabela 2: Características da Ressonância Magnética (RM).

Tipos de lesão	Todos pacientes		Pacientes avaliados de forma não invasiva	
	N	%	N	%
Perda da nitidez entre substancia branca e cinzenta	28	44,4	25	45
Espessamento focal no córtex	26	41,2	24	43
Hipersinal na lesão	19	30,2	18	32
Sem lesão visível	11	17,5	10	18
Sinal <i>transmantle</i>	10	15,9	9	16
Redução da substancia branca	9	14,3	7	13
Hipoplasia cortical	7	11,1	6	11
Área atrófica	4	6,3	3	5,3
Tamanho da lesão				
Pequena (<2cm)	6	9,5	6	11
Média (2-5cm)	23	36,5	18	32
Grande (>5cm)	23	36,5	22	39
Sem lesão	11	17,4	10	18
Localização da lesão				
Frontal	22	34,9	20	35,7
Temporal	17	26,9	14	25,0
Central	11	17,4	11	19,6
Parietal	19	30,1	13	23,2
Occipital	16	25,3	15	26,7
Insular	4	6,3	3	5,3
Hemisférica	3	4,7	3	5,3
Lado da lesão				
Direita	38	60,3	35	62,5
Esquerda	25	39,7	21	37,5

Fonte: a Autora (2010)

Alem das alterações mencionadas acima, que são características de DCF, também se pode observar outras alterações anatômicas nos exames de RM. Estas são: (i) redução da espessura da substancia branca, (ii) hipoplasia cortical e (iii) áreas focais atróficas. Estas lesões estavam presentes na nossa amostra e ainda não haviam sido descritas na literatura em pacientes com DCF Figura 3.

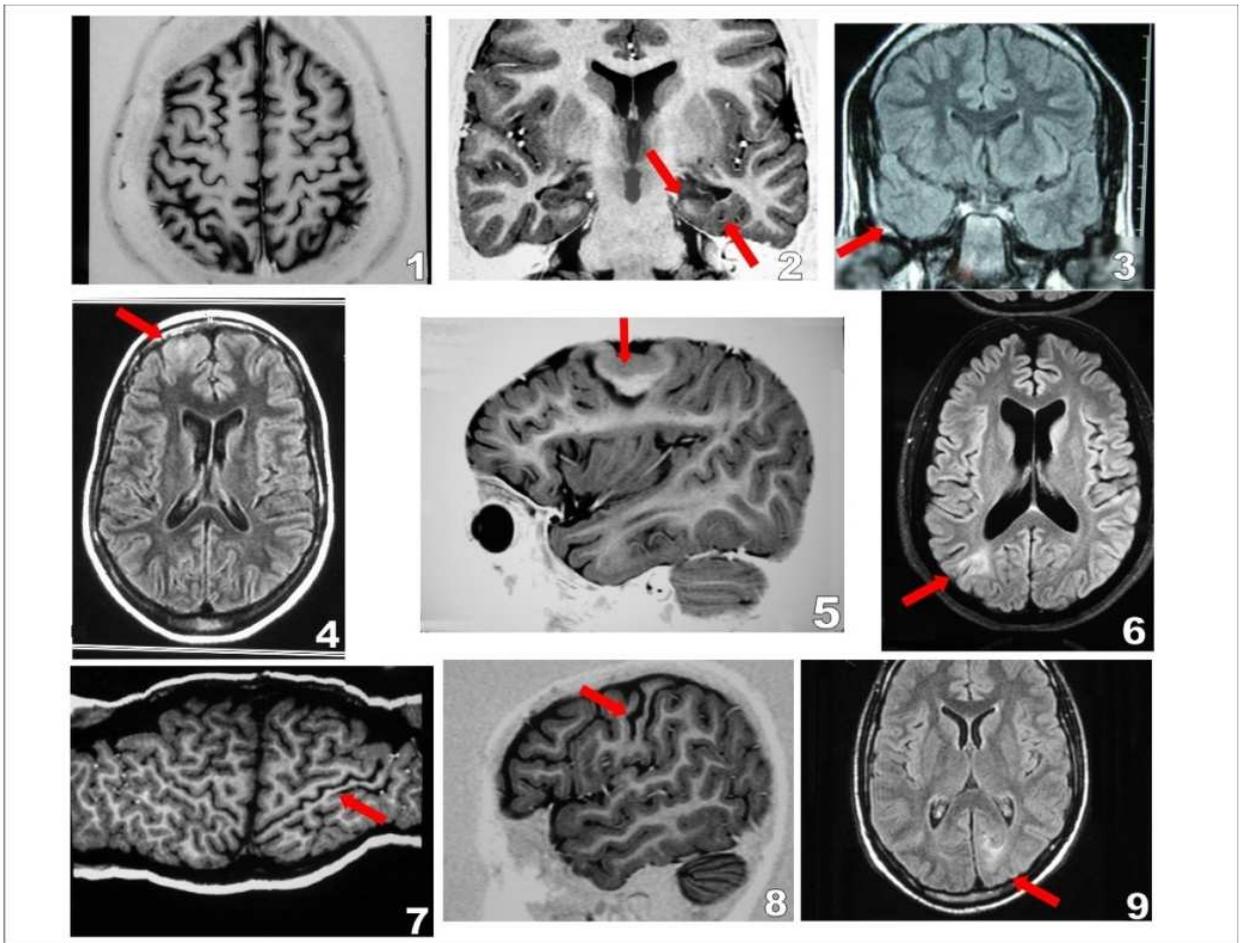


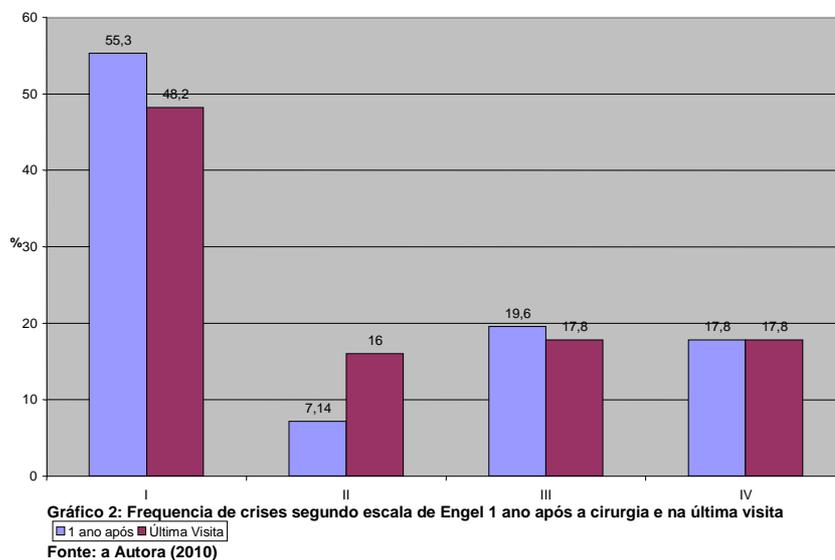
Figura 3: Alterações estruturais a RM em pacientes com Displasia Cortical Focal. 1: Normal; 2: Esclerose hipocampal e perda da nitidez entre substância branca e cinzenta; 3: Perda da nitidez entre substância branca e cinzenta; 4: Hipersinal na lesão; 5: Espessamento focal do córtex; 6: Sinal *transmantle*; 7 e 8: Atrofia cortical e 9: Hipersinal e redução da substancia branca. Fonte a autora (2010)

4.1.5 Achados anatomopatológicos

Em todos os pacientes foi realizado biópsia no trans-operatório, as peças cirúrgicas foram avaliadas em 2 ocasiões, a primeira no Hospital São Lucas da PUC na época da cirurgia e a segunda mais recentemente na universidade Bonn, Alemanha, no departamento de Patologia, onde as peças cirúrgicas foram coradas e revisadas. Assim, de acordo com a classificação vigente, 3,6% (2) dos casos apresentavam características histológicas de malformações mínimas do desenvolvimento cortical, 21,4% (12) com características de displasia cortical focal do Tipo I, 23,2% do Tipo IIA, 39,3% (22) do Tipo IIB e ainda encontramos 12,5% (7) com características de Tumor de desenvolvimento cortical. As alterações histopatológicas podem ser vistas na Figura 1.

4.1.6 Resultados cirúrgicos e prognósticos

No gráfico 2 serão apresentados os resultados cirúrgicos dos pacientes avaliados de acordo com a escala de Engel em 1 ano após a cirurgia e na última visita. Os pacientes que não tinham dados sobre o controle de crises disponíveis foram classificados como escala IV de Engel. Observa-se que em torno de 50% ficaram sem crises em um ano após a cirurgia e que 40% deles permaneceram sem crises até o presente momento, dados que estão em acordo com a literatura que mostra que há uma melhora das crises em 40 a 80% dos casos (Lerner, Salamon *et al.*, 2009).



O intervalo que os pacientes permaneceram sem crises após a cirurgia variou de 0,03 a 120 meses (média: 3,6 m, desvio padrão: de 4,02 m). Dos 56 pacientes, 14 (25%) permanecem sem crises até o momento. Naqueles que voltaram a ter crise ressecção à completa das descargas se correlacionou de forma significativa com um maior intervalo livre de crises ($p=0,03$). No entanto outros parâmetros como extensão da ressecção e localização e extensão da lesão na Ressonância Magnética, não se correlacionaram com o intervalo livre de crises.

A figura 4 mostra a curva de Kaplan-Meier que ilustra as chances de recorrência de crise após a ressecção completa ou incompleta da lesão. O risco relativo de um paciente retornar a ter crises, caso a ressecção seja incompleta é de 2,7 (IC de 95% entre 1,1 e 6,7). No gráfico podemos observar que a chance de ficar livre de crises ao longo dos meses é

maior naqueles pacientes que tiveram a ressecção completa da lesão. Para construção do gráfico foram utilizados apenas pacientes que foram investigados de forma não invasiva e aqueles com lesão de localização extra temporal.

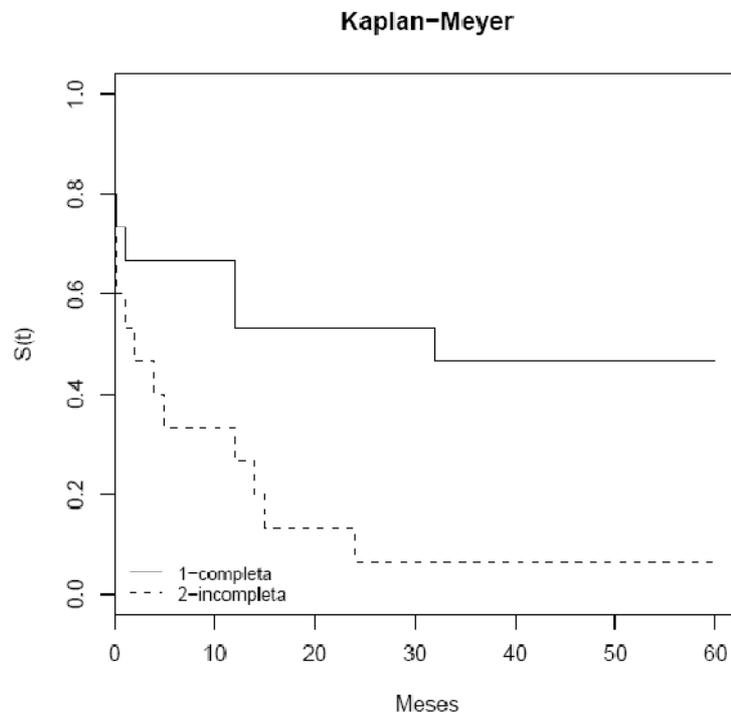


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier, chance de ficar livre de crises epilépticas ao longo dos meses.
Fonte a autora (2010)

Neste estudo ao correlacionar as alterações eletroencefalográficas, tipo de descarga no EEG ictal, com a frequência de crises em um ano após a cirurgia, bem como a frequência de crises na última visita, não foram detectadas diferenças significativas ($p= 0,3598$ e $p= 0,5548$ respectivamente). Também não foram encontradas diferenças significativas ao correlacionar a presença de crises na última visita e a frequência de crises em um ano com os padrões de descargas e a localização das descargas no ECoG ($p= 0,1897$, $p= 0,3453$, $p= 0,5138$, $p=0,8971$ respectivamente).

Foram realizadas correlações entre o resultado cirúrgico de acordo com a escala de Engel na última visita com dados neurofisiológicos, histopatológicos, de imagem e com dados clínicos dos pacientes. Foram realizadas três análises uma com toda a amostra (63 pacientes), uma apenas com os pacientes avaliados de forma não invasiva (57 pacientes) e por último com os pacientes avaliados de forma não invasiva e que apresentavam lesão em localização extra temporal. Para determinar quais variáveis se correlacionam com melhor

prognóstico cirúrgico, uma vez que pacientes com DCF, que apresentam lesão temporal submetidos à cirurgia apresentam melhor prognóstico. Para a análise os pacientes foram divididos em dois grupos: (i) sem crise, grupo I da escala de Engel, e (ii) pacientes com crise, grupos II, III e IV da escala de Engel. De acordo com a tabela nota-se que: (i) o resultado cirúrgico em um ano após a cirurgia, (ii) a extensão da ressecção completa das descargas rítmicas e surtos de descargas de alta frequência após a primeira e (iii) a ressecção completa da lesão visível a RM de crânio na primeira e na última cirurgia se correlacionam de forma estaticamente significativa com melhor resultado cirúrgico na última visita (valor $p < 0,0001$, $p = 0,009$, $p = 0,04$ e $p = 0,01$ respectivamente).

Tabela 3: Comparação de dados de imagem, histopatológicos e neurofisiológicos com o resultado cirúrgico na última visita segundo a escala de Engel.

Variáveis	Todos pacientes		Pacientes investigados de maneira não invasiva		Pacientes investigados de maneira não invasiva e extratemporais	
	N	Valor p	N	Valor p	N	Valor p
Resultado segundo Engel 1 ano após a cirurgia:						
Sem crise	33	<0,0001*	29	<0,0001*	27	<0,0001*
Com crise	30		27		25	
Padrão de descargas EEG:						
Com descargas displásicas	36	0,17	30	0,17	28	0,10
Sem descargas displásicas	25		24		22	
Distribuição espacial das descargas no EEG:						
Focal	15	0,22	14	0,33	13	0,25
Lobar	10		8		8	
Multilobar	37		33		30	
Padrão de descargas ECoG:						
Não displásicas	13	0,19	10	0,16	9	0,10
Displásicas	45		41		38	
Distribuição espacial das descargas no ECoG:						
Focal	18	0,8	16	0,76	14	0,75
Lobar	23		20		19	
Multilobar	17		15		14	
Presença de lesão na RM:						
Sim	52	0,84	46	0,51	42	0,47
Não	11		10		10	
Localização da lesão:						
Temporal	17	0,68	14	0,64	13	0,52
Extratemporal	46		42		39	
Extensão da lesão a RM:						
<2 cm	6	0,83	6	0,82	4	0,93
2-5 cm	23		18		18	
>5cm	22		21		20	
Extensão da ressecção da lesão na 1ª cirurgia:						
Completa	19	0,04*	17	0,04*	15	0,02*
Incompleta	18		16		15	
Extensão da ressecção da lesão na última cirurgia:						
Completa	4	0,01*	4	0,11	4	0,11
Incompleta	8		5		5	
Extensão da ressecção descargas 1ª cirurgia:						
Completa	14	0,009*	12	0,01*	9	0,01
Incompleta	16		14		14	
Extensão da ressecção descargas na última cirurgia:						
Completa	7	0,5	6	0,3	6	0,6
Incompleta	4		2		2	
Amigdaló-hipocampectomia:						
Sim	5	0,08	4	0,07	4	0,08
Não	58		52		48	

Fonte a autora 2010

* Resultados com significância estatística $p < 0,05$

O resultado cirúrgico de acordo com a Escala de Engel também foi comparado com os dados clínicos dos pacientes estudados. Pode-se observar que houve correlação estatisticamente significativa entre um melhor prognóstico cirúrgico e a diminuição das crises diurnas no pós-operatório ($p < 0,0001$). Todos os dados estão listados na tabela 4.

Tabela 4: Comparação de dados clínicos com o resultado cirúrgico na última visita de segundo a escala de Engel.

Variáveis	Todos pacientes		Pacientes investigados de maneira não invasiva		Pacientes investigados de maneira não invasiva e extratemporais	
	N	Valor p	N	Valor p	N	Valor p
Tipo de crise pré-operatório	61	0,37	54	0,50	51	0,59
Distribuição circadiana das crises no pré-operatório	63	0,48	56	0,78	52	0,85
Intervalo livre de crises	46	0,81	42	0,66	38	0,64
Tipo de crise pós-operatório	31	0,75	28	0,86	27	0,72
Distribuição circadiana das crises no pós-operatório	22	0,13	20	0,14	19	0,10
Tipo de crise na última visita	35	0,73	30	0,86	28	0,79
Distribuição circadiana das crises na última visita	31	<0,0001*	27	<0,0001*	26	0,0001*
Idade de início das crises	63	0,29	56	0,14	52	0,34
Idade na ocasião da cirurgia	63	0,88	56	0,96	52	0,34

Fonte a autora (2010)

*Valor p com significância estatística $<0,05$

4.2 Parte II Correlação dos achados eletroencefalográficos e eletrocorticográficos nas displasias corticais focais.

Foram avaliados 63 pacientes com diagnóstico de displasia cortical focal, cujos dados demográficos estão demonstrados na tabela 1.

Todos os pacientes foram investigados no pré-operatório através de monitorização por VEEG, os pacientes foram monitorizados no mínimo por 72 horas para a obtenção de crises e caracterização do traçado de base, tipo de descargas e localização ictal das descargas. Sete dos 63 pacientes estudados foram avaliados de maneira invasiva com a colocação de eletrodos subdurais destes apenas um não apresentava lesão visível a RM.

4.2.1 Estudos neurofisiológicos

4.2.1.1 Eletroencefalograma de escalpo

O ritmo de base estava normal em 23,8% (15) dos casos, apresentava lentificação focal em 39,7% (25), estava unilateralmente lentificado em 20,6% (13) e estava difusamente lentificado em 12,7 % (8). O tipo de descarga epileptiforme mais freqüentemente encontrada foi ponta (79,4%), seguida de descargas contínuas ou quase - contínuas (36,5%), e após por surtos paroxísticos de alta freqüência (8%). Descargas generalizadas foram observadas em apenas um caso. As descargas eram focais em 23,8 % dos casos, lobares em 10%, multilobares em 57,1% e generalizadas em um caso. As descargas estavam localizadas no lobo temporal em 57,1% das ocasiões, no lobo frontal em 47,6%, na região central em 36,5%, na região occipital em 22,2%, na região parietal em 6,3%, na região insular em 1,6% e eram hemisféricas em 7,9% dos casos (Figura 5).

Os padrões de descargas ictais foram gravados em 60 pacientes, 3 não apresentaram crises epiléticas durante a monitorização.

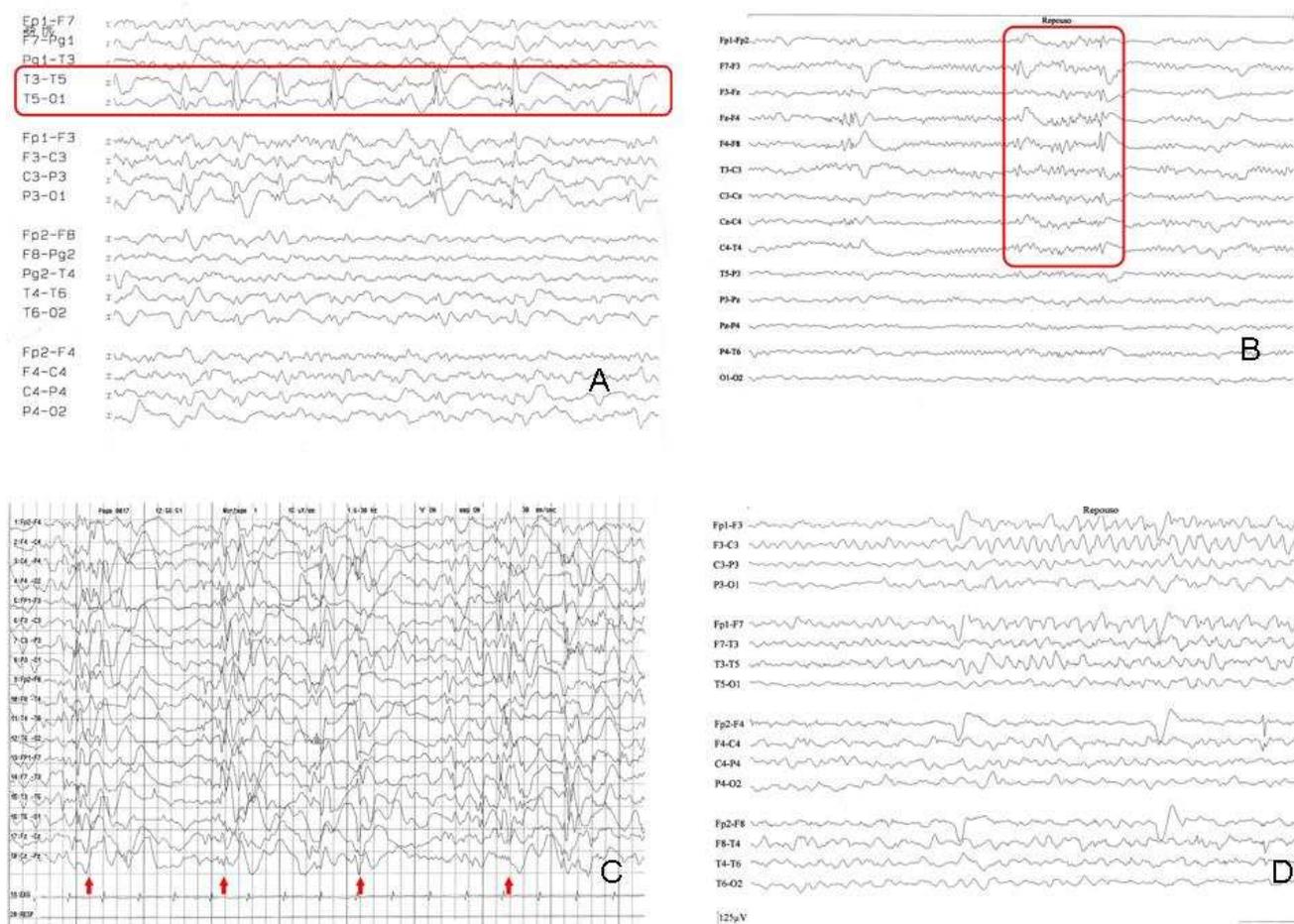


Figura 5: EEG de escalpo. A - Descargas contínuas ou quase contínuas; B – Surtos de descargas de alta frequência; C – Padrão de surto supressão e D – Início ictal com padrão de atividade lenta rítmica na faixa delta na região frontal esquerda.

Fonte a autora (2009)

A frequência dos padrões ictais encontrados será apresentada no Gráfico 3. Quanto à distribuição espacial o início das crises foi focal em 26,9%, lobar em 19%, multilobar em 31,7% e generalizado em 4,76% dos casos. As crises tiveram início no lobo frontal em 28,5% das vezes, no lobo temporal em 33,3%, foram centrais em 19%, parietais e occipitais em 12,6% e hemisféricas em 7,9% dos casos. Em dois casos não foi possível descrever as alterações eletroencefalográficas, em um deles devido ao excesso de artefatos e no outro por material insuficiente (figura 5).

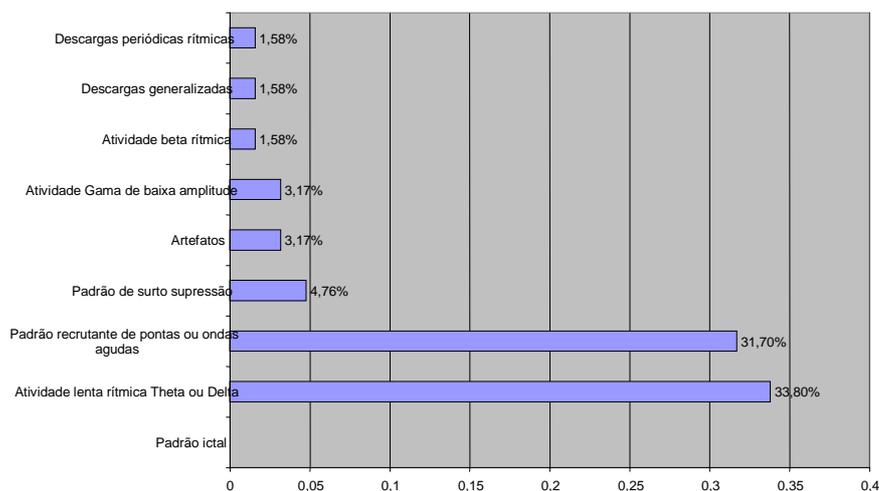


Gráfico 3: Frequência do padrão ictal no EEG de superfície
Fonte: A Autora (2010)

4.2.1.2: Eletrocorticografia aguda

Em todos os pacientes foi realizado eletrocorticografia aguda durante a cirurgia. Pontas isoladas intermitentes foram observadas em 55,6% dos casos, descargas contínuas ou quase-contínuas rítmicas ou semi-rítmicas também foram observadas em 55,6% dos casos, surtos paroxístmicos de pontas de alta freqüência foram observados em 17,4% dos casos, crises eletrográficas recorrentes em 4,76% também foi observado em 4,75% dos casos, a presença de descargas periódicas. Em relação à distribuição espacial, as descargas eram focais em 28,6%, eram lobares em 36,5% dos casos e multilobares em 27% das vezes (Figuras 6, 7 e 8).

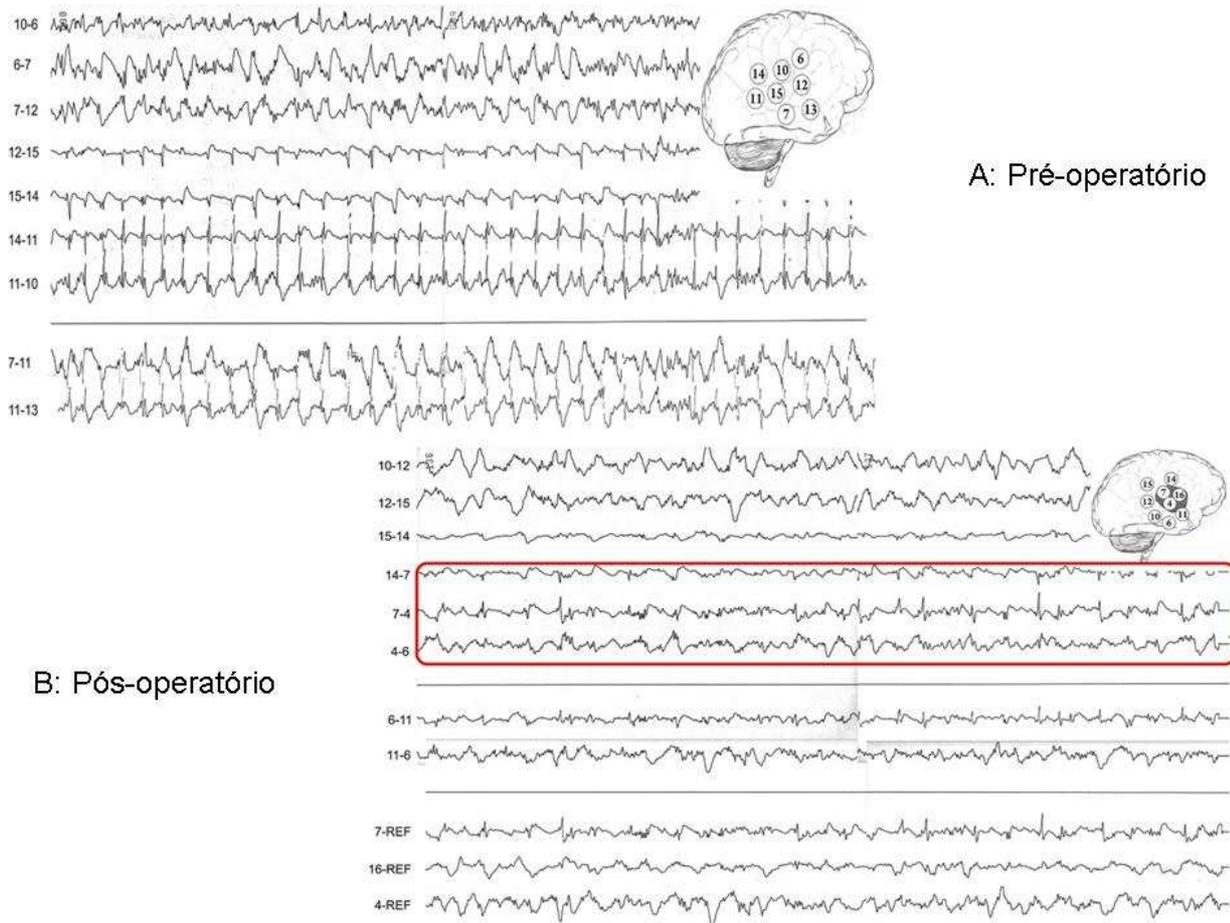


Figura 6: Eletrocorticografia, montagem bipolar. A – Pré operatório, descargas contínuas na região fronto temporal. B – Pós-operatório paciente persiste com descargas após ressecção da área displásica, porém mais escassas.

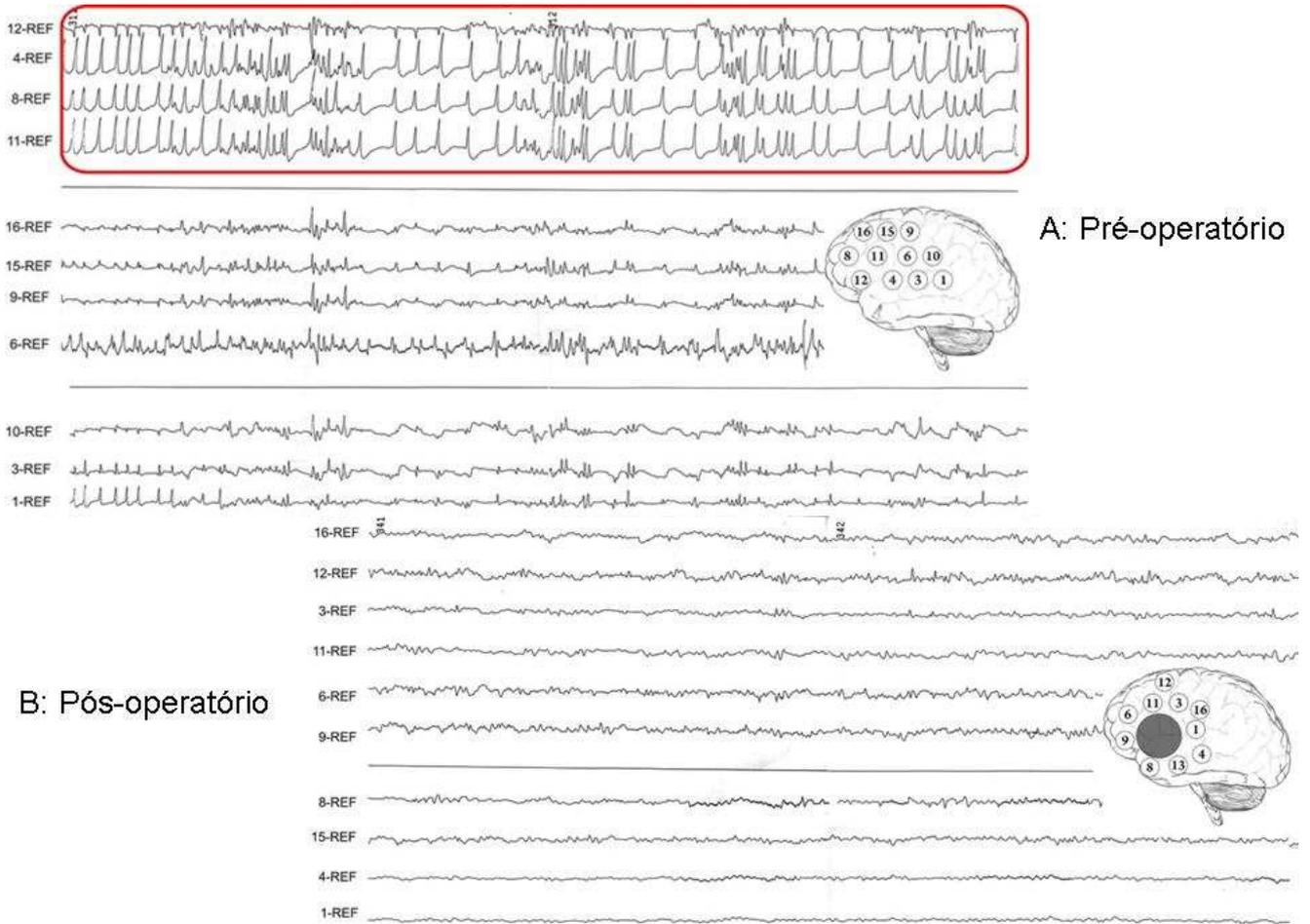


Figura 7: Eletrocorticografia em montagem referencial. A: Pré-operatório, crise eletrográfica na região frontal, este padrão recorreu varias vezes durante o exame. B: Pós-operatório, observa-se ausência de descargas após ressecção da área displásica.

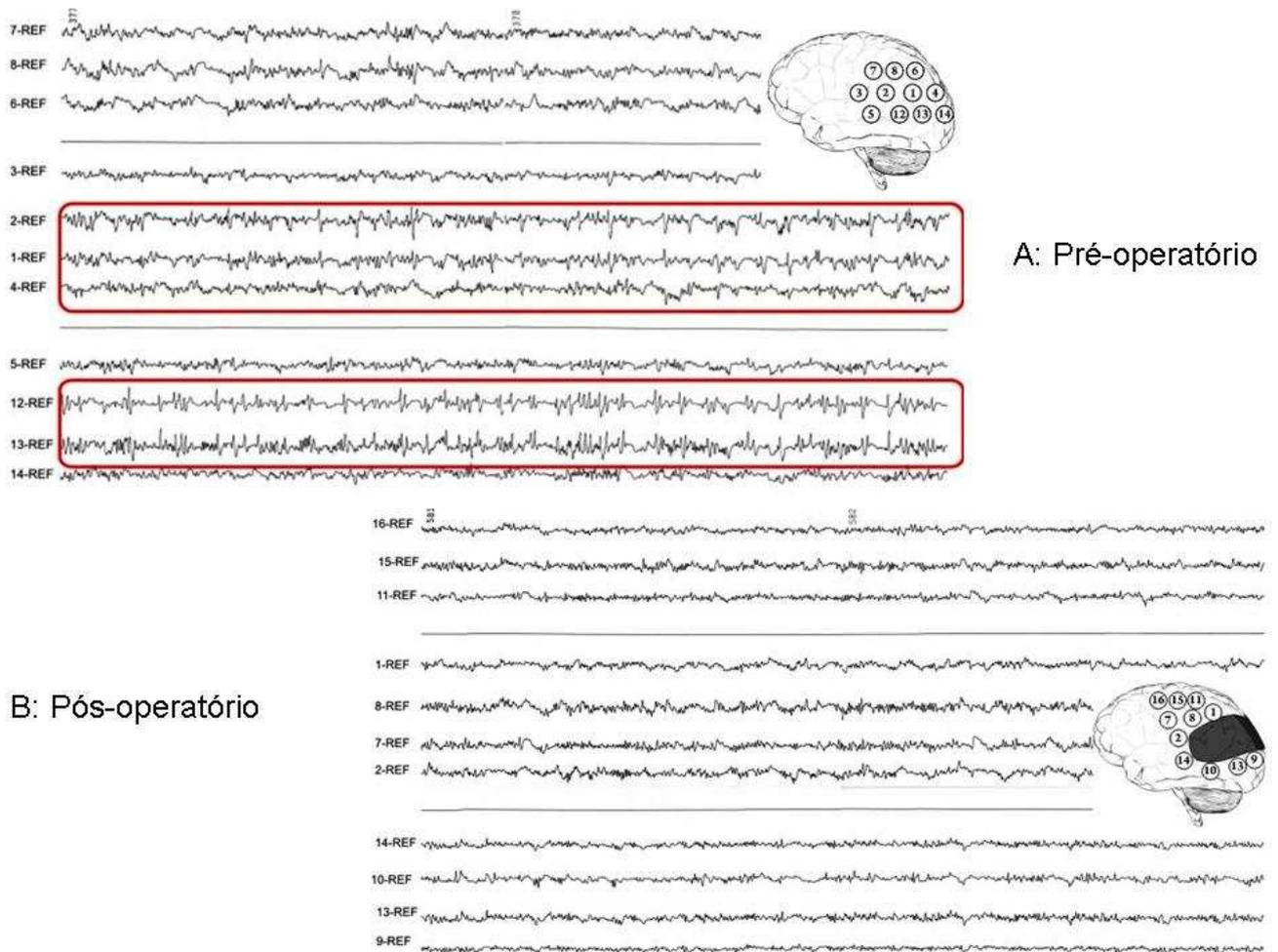


Figura 8: Eletrocorticografia em montagem referencial. A: Pré-operatório, observa-se descargas contínuas e surtos de descargas de alta frequência na região occipital; B: Pós-operatório, observa-se desaparecimento das descargas contínuas e das descargas de alta frequência.

Na tabela 5 será descrito a frequência das descargas epileptiformes sugestivas de displasia no EEG de escalpo e no ECoG. Onde se observa que há uma maior prevalência das descargas epileptiformes sugestivas de displasia cortical focal no ECoG, uma vez que este é realizado com os eletrodos em contato direto com o tecido cerebral, o que permite gravar com mais acuidade a atividade elétrica do tecido displásico.

Tabela 5: Frequência de descargas epileptiformes sugestivas de displasia cortical focal

Tipo de descarga	EEG	ECoG
Continua ou quase continua	36,5%	55,6%
Surto paroxístmico de pontas de alta frequência	8%	17,4%

Fonte: a Autora (2010)

4.2.2 Ressonância magnética

Todos os pacientes realizaram RM de crânio, cujas características serão apresentadas na tabela 2. As lesões foram analisadas quanto à presença de: (i) apagamento da transição entre substância branca e cinzenta, (ii) espessamento focal do córtex e (iii) áreas de hipersinal na transição córtico-subcortical, estendendo-se ou não até a superfície ventricular (sinal *'transmantle'*), que são alterações frequentemente encontradas nos pacientes portadores de displasia cortical focal. Onze dos 63 pacientes não apresentavam alterações visíveis na RM de crânio. Além das alterações mencionadas acima, que são características de DCF, também podemos observar outras alterações anatômicas nos exames de RM: (i) redução da espessura da substancia branca, (ii) hipoplasia cortical e (iii) áreas focais atróficas. Estas alterações até o presente momento ainda não haviam sido descritas em pacientes com displasia cortical focal.

Esclerose lateral hipocampal estava presente em 5 pacientes, tendo sido diagnosticada radiologicamente através da presença de uma ou mais das seguintes características: (i) atrofia hipocampal, (ii) aumento do sinal das imagens pesadas em T2, (iii) diminuição do sinal nas imagens pesadas em T1 e (iv) perda da definição interna das estruturas na região mesial dos hipocampos (figura 3). Nos pacientes portadores de esclerose hipocampal além da ressecção da área displásica também foi realizado amígdalo hipocampectomia durante a cirurgia.

As características anatômicas das lesões displásicas à RM de crânio foram correlacionadas com os achados anatomopatológicos e neurofisiológicos. Entre as análises realizadas observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre as lesões com características displásicas a RM de crânio (Perda da nitidez entre substancia branca e cinzenta, Espessamento focal no córtex, Hipersinal na lesão, Sinal *transmantle*) e a presença de lesões anatomopatológicas de alto grau (lesões tipo IIA e IIB) ($p=0.02830$) como pode ser observado na Tabela 6.

Tabela 6: Correlação entre as características anatômicas a RM com os achados anátomo patológicos e neurofisiológicos

Variáveis	N	Valor p
Patologia		
Lesões de baixo grau (Alterações mínimas, Tipo I)	15	0,0283*
Lesões de alto grau (Tipo IIA e IIB)	48	
Presença de lesão a RM		
Sim	52	2,0879
Não	11	
EEG		
Descargas sugestivas de DCF	36	0,3306
Descargas não sugestivas de DCF	25	
ECOG		
Descargas sugestivas de DCF	45	0,0998
Descargas não sugestivas de DCF	15	

Fonte a autora (2010)

* Significância estatística a nível <0,05

4.3 Parte III Dinâmica das crises epiléticas nos pós-operatório em pacientes com displasia cortical focal

Os pacientes com displasia apresentam um comportamento peculiar em relação à frequência de crises e sua recorrência. Foram avaliados ao todo 63 pacientes com epilepsia de difícil controle, com diagnóstico histopatológico de displasia cortical focal. Estes foram submetidos à cirurgia para tratamento de epilepsia no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL/PUCRS). A frequência das crises epiléticas foram avaliadas em 1 ano após a cirurgia e na última visita do paciente ao PCE/HSL-PUCRS. O tempo de seguimento dos pacientes variou de 1 a 17 anos (média: 5,7 a, Desvio Padrão: 4,6 a). As crises foram avaliadas de acordo com a frequência mensal, tipo de crise e ritmo circadiano. Para o resultado cirúrgico em relação ao controle da crise foi usado a escala de Engel.

4.3.1 Frequência das crises

A frequência das crises ao longo dos anos será apresentada em um modelo de regressão no Gráfico 4. Pode-se notar que apesar de uma melhora na frequência das crises ao longo dos anos alguns pacientes voltaram a apresentar crises epiléticas, porém com uma frequência muito menor do que antes da cirurgia, poucos pacientes permaneceram sem melhora alguma.

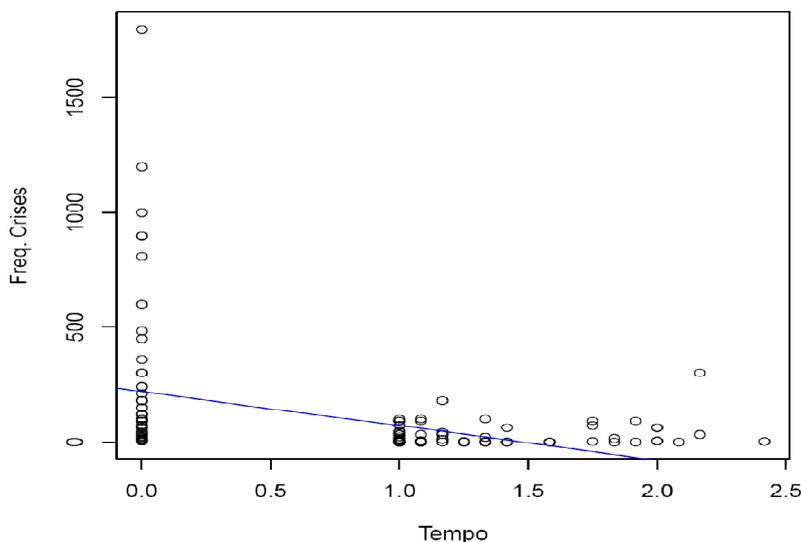


Gráfico 4: Modelo de regressão da frequência das crises ao longo dos anos.

Fonte a autora: 2010

4.3.2. Resultado cirúrgico segundo a escala de Engle

O resultado cirúrgico de acordo com a escala de Engel será apresentado no gráfico 5. De acordo com nossa coorte 55,5% dos pacientes se apresentavam livres de crises em um ANP e observa-se que alguns pacientes voltam a ter crises após um ano do pós-operatório, no entanto com uma frequência de crises menor da aquela do pré operatório, não chegando a ter uma piora importante, permanecendo na classe II de Engel, e os pacientes que não melhoraram que estavam em classe IV de Engel persistem sem melhora.

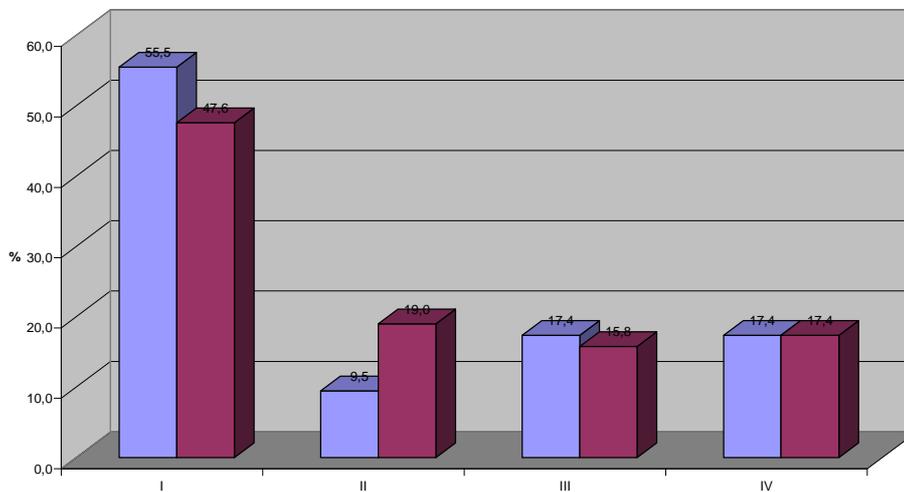


Gráfico 5: Resultado cirúrgico segundo a escala de Engel

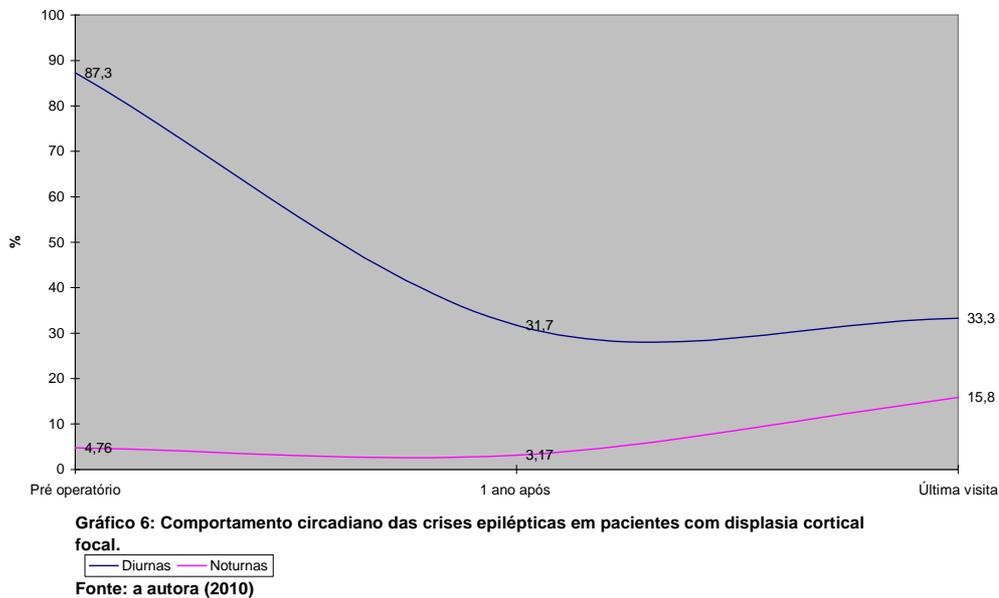
■ 1 ANO APÓS ■ ÚLTIMA VISITA

Fonte a autora (2010)

4.3.3 Ritmo circadiano das crises epilépticas

Muitos pacientes apresentam crises diurnas que são extremamente incapacitantes, alguns pacientes após a realização da cirurgia, mesmo permanecendo com crises passam a ter crises noturnas o que equivale a uma melhora importante na qualidade de vida. No gráfico 6 será apresentado o comportamento circadiano das crises epilépticas dos pacientes com displasia cortical focal. Aqueles que apresentavam crises diurnas e noturnas foram considerados como sendo diurnas. Em um ano 32 pacientes estavam livres de crises e na última visita 23 pacientes permaneceram sem crises. Nota-se que ocorre uma importante

diminuição do número de pacientes que apresentavam crises durante o dia. E um aumento do número de pacientes com crises apenas a noite.



Não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar a freqüência de crises no pré-operatório e no pós-operatório, em um ano e na última visita, em relação ao ciclo sono e vigília e a presença ou não de generalização secundária ($p=0,1234$ e $p=0,5642$ respectivamente).

4.3.4 Tipos de crise epilética

No gráfico 7 será apresentado os tipos de crises epiléticas no pré-operatorio, em um ano após a cirurgia e na última visita. Nos pacientes que permaneceram com crises epiléticas houve uma melhora no padrão de crises, com diminuição das crises com generalização secundária e das quedas as quais são extremamente incapacitantes.

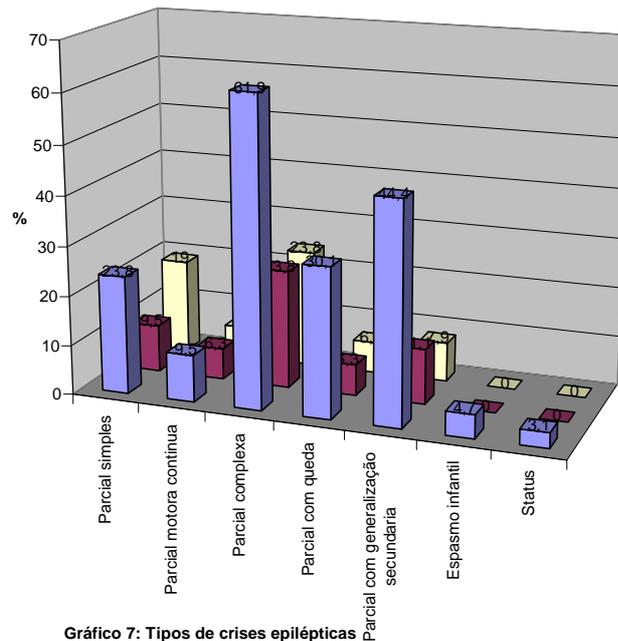


Gráfico 7: Tipos de crises epiléticas

■ Pré-operatório ■ 1 ano após □ Última visita

Fonte a autora: 2010

4.3.5 Escala de segmento para pacientes com displasia cortical focal

Pode-se notar que naqueles pacientes que apesar de permanecerem com crises epiléticas no seguimento do pós-operatório, há de fato uma melhora, pois muitas das crises que ocorriam durante o dia passaram a ocorrer à noite e as crises que antes se apresentavam com quedas e generalização secundária passaram a ser crises parciais simples (motoras ou sensitivas). A classificação de resultado cirúrgico vigente não demonstra estas melhoras, uma vez que foi confeccionada para avaliar pacientes submetidos à cirurgia do lobo temporal, sendo assim proporemos uma nova classificação que leva em conta todos estes parâmetros. A nova escala apresenta três parâmetros de gravidade (i) Ausência de redução das crises, (ii) Crises diurnas e (iii) Crises com generalização secundária (tabela 7).

Tabela 7: Escala para segmento de pacientes com Displasia cortical focal

1	Sem crises
2	Redução de 50% das crises com melhora em 2 parâmetros de gravidade
3	Redução de 50% das crises com melhora em 1 parâmetro de gravidade
4	Redução de 50% das crises sem melhora nos parâmetros de gravidade
5	Sem melhora

Fonte a autora (2010).

No gráfico 8 serão apresentados os resultados cirúrgicos de acordo com a escala de segmento para pacientes com displasia cortical focal. Os pacientes que não apresentavam dados sobre a frequência de crises foram considerados como classe 5. Observa-se que após um ano da cirurgia alguns pacientes que estavam livres de crise retornaram a ter crises epiléticas, no entanto sem apresentar uma piora em relação ao pré operatório, a maioria ficando com classe 2 (17%), ou seja apresentando apenas um parâmetro de gravidade, neste caso presença de crises epiléticas.

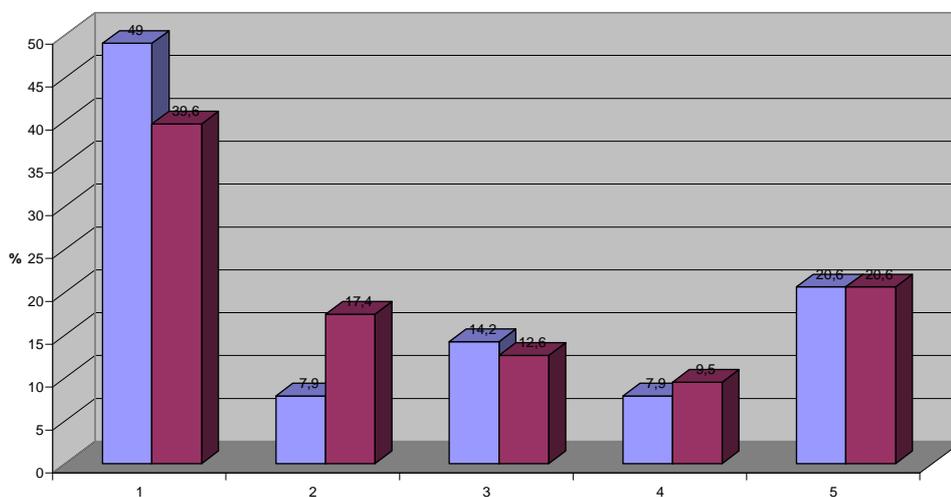


Gráfico 8: Resultados cirúrgicos de acordo com a escala de segmento para pacientes com displasia cortical focal.

1 ano pós Última visita
Fonte a autora (2010)

Ao comparar o resultado cirúrgico dos pacientes de acordo com a Escala de Engel com o resultado da escala de resultados cirúrgicos para pacientes com displasia cortical focal (Gráfico 8) observamos que alguns pacientes com classe III passam para classe 2 da nova escala e pacientes com classe IV de Engel passam para classe 3 da escala proposta, mostrando que apesar desses permanecerem com crises apresentam uma melhora

significativa em um dos outros dois parâmetros de gravidade (crises diurnas e crises com generalização secundária).

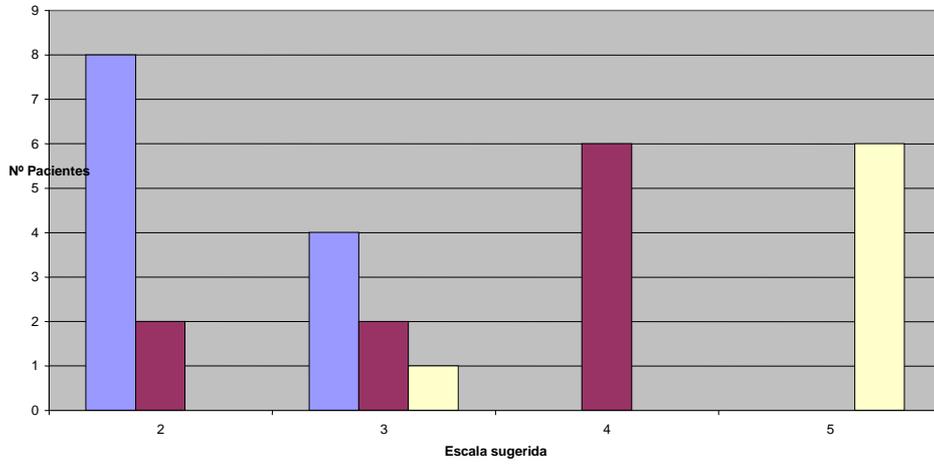


Gráfico 9: Distribuição do resultado cirúrgico de acordo com a escala de Engle em relação a nova escala sugerida.

■ II ■ III □ IV

Fonte a autora 2010

5 Discussão

Dizer que as displasias corticais focais representam uma causa freqüente de epilepsia parcial refrataria não é mais novidade. Isto está bem estabelecido e constitui um conhecimento assimilado nos últimos 20 anos (Palmini, A., A. Gambardella, *et AL* Rosenow, Luders *et al.*, 1998; Morioka, Nishio *et al.*, 1999; Chassoux, Devaux *et al.*, 2000; Ferrier, Aronica *et al.*, 2006). Entretanto alguns aspectos cruciais no manejo destes pacientes não foram resolvidos ao longo destes 20 anos e contribuem para uma série de incertezas ao avaliar-se pacientes com crises refratarias e com diagnóstico de displasia cortical focal. Por exemplo está bem estabelecido que a ressecção completa da lesão displásica visível a RM de crânio e das áreas corticais que apresentam máxima atividade epileptiforme correlaciona-se de forma favorável como resultado cirúrgico (Chassoux, Devaux *et al.*, 2000; Ferrier, Aronica *et al.*, 2006). Entretanto não se sabe até que ponto o delineamento da área a ser ressecada depende necessariamente de um ainvestigação com eletrodos intracranianos (subdurais ou intraparenquimatosos) ou se a ressecção pode ser definida de forma correta e condutiva a um prognóstico favorável com uma investigação não invasiva. Esta não é uma questão menor, visto que o uso de eletrodos invasivos aumenta significativamente o custo e os riscos do procedimento (Chassoux, Devaux *et al.*, 2000 Widdess-Walsh, Jeha *et al.*, 2007 Kral, T., H. Clusmann, *et al*). Na base do proposto de que hoje é praticamente generalizado de que a grande maioria dos pacientes com crises parciais refrataria e DCF necessitam de investigação invasiva com eletrodos subdurais ou com eletrodos intra cerebrais, estão 2 colocações. A primeira é de que estes eletrodos permitiriam uma definição exata da zona cortical de onde se originam as crises (zona de inicio ictal) e que esta definição permitiria uma ressecção mais adequada e ou melhores chances de controle das crises. A segunda colocação é de que estas lesões displásicas freqüentemente acometem ou são vizinhas as zonas corticais funcionalmente eloqüentes e assim os eletrodos intra cerebrais promoveriam o mapeamento funcional mais acurado reduzindo assim os riscos de seqüela com a ressecção.

Entretanto vários estudos nos quais os pacientes com DCF foram investigados com a colocação de eletrodos intra cerebrais têm mostrado sistematicamente que a zona de início ictal esta localizada junto à região cortical que manifesta descargas epilépticas contínuas rítmicas ou nas quais registram surtos paroxísticos de polipontas rápidas. Estas são anormalidades que diferem das descargas isoladas e parecem expressar a intensa atividade epileptogênica destas lesões, tanto nas suas partes visíveis a RM de crânio quanto sua

extensão adjacente a lesão visível (Palmini, A., A. Gambardella, *et al* , 1995, Palmini, A., 2010). Estes padrões altamente epileptogênicos parecem ser gerados intrinsecamente nas lesões displásicas foram descritos e tem sido sistematicamente identificados durante estudos de eletrocorticografia operatória (Palmini, 2006). Assim o registro transoperatório permite identificar padrões epileptogênicos similar aqueles obtidos com estudos muito mais caros e arriscados realizados com a colocação de eletrodos intracranianos. Associando-se este fato à constatação de que estas descargas interictais intensamente epileptogênicas intrínsecas ao tecido displásico na grande maioria das vezes estão localizadas junto à zona de início ictal, fica estabelecida a possibilidade de que o delineamento possa ser feito com segurança através de estudos não invasivos complementados pela eletrocorticografia intra-operatória. Da mesma forma o argumento de que eletrodos invasivos permitem uma melhor identificação do córtex eloqüente a ser poupada na ressecção é discutível na medida em que ao menos o mapeamento motor pode ser realizado com precisão e segurança com estimulação elétrica intra-operatória.

As considerações acima válidas como parecem ser no plano teórico, necessitam uma confirmação factual a partir da análise dos resultados obtidos com a abordagem não invasiva no pré-operatório do tratamento cirúrgico das epilepsias parciais associadas a DCF. Neste sentido o presente estudo mostra com clareza que estes pacientes podem ser submetidos a tratamento cirúrgico precedidos de uma investigação não invasiva com resultados similares aqueles relatados em pacientes semelhantes que foram avaliados de forma mais custosa com eletrodos invasivos

Das séries encontradas na literatura de pacientes operados com diagnóstico de displasia cortical focal, a nossa é a que possui o maior número de pacientes investigados sem a utilização de eletrodos subdurais para definir a área a ser ressecada (Fish, Smith *et al.*, 1993; Hirabayashi, Binnie *et al.*, 1993; Chassoux, Devaux *et al.*, 2000; Cohen-Gadol, Ozduman *et al.*, 2004; Hader, Mackay *et al.*, 2004; Turkdogan, Duchowny *et al.*, 2005; Widdess-Walsh, Jeha *et al.*, 2007). Na nossa série a área a ser ressecada foi definida através da RM de crânio, do EEG de escalpo e do ECOG, mesmo naqueles pacientes que não apresentavam lesão visível na RM de crânio. Somente 11 pacientes foram investigados através da colocação de eletrodos subdurais, sendo a maioria deles, devido à dificuldade de identificar no EEG de escalpo a zona ictal. Desta forma a principal contribuição deste estudo está em demonstrar que mesmo sem a colocação de eletrodos subdurais é possível estudar e tratar pacientes, com custo e risco de complicações menores. No entanto a investigação não invasiva é sim indicada e indispensável na investigação de um grupo de pacientes com displasia cortical focal.

Tabela 8: Comparação dos resultados cirúrgicos em estudos que usaram eletrodos intracerebrais com os resultados desta coorte.

Autor	Livre de crises (%)	Extra Temporais (%)	Temporais (%)	Ressonância Normal (%)
Chassoux <i>et al.</i> , 2000	64	96,5	3,5	80(n=7)
Kral <i>et al.</i> , 2003	72	54	45	4
Cohen-Gadol <i>et al.</i> , 2004	59	95,4	4,5	14
Chung <i>et al.</i> , 2005	45,3	58	42	
Widdess-Walsh <i>et al.</i> , 2007	45	41,6	58,3	52
Krsek <i>et al.</i> , 2009	70	64	35	24
Camargo <i>et al.</i> , 2010	55,5	73,1	26,9	17

Fonte: estudos listados acima.

Observamos que apesar de no nosso estudo a grande maioria dos pacientes (ter sido investigado no pré-operatório de maneira não invasiva, o resultado cirúrgico é equivalente ao das coortes que utilizaram eletrodos intra cerebrais.

As chances de o paciente ficar livre de crise variam muito, podendo ser de 13 a 80% segundo a literatura vigente (Rasmussen, 1991; Talairach, Bancaud *et al.*, 1992; Ferrier, Engelsman *et al.*, 1999; Jobst, Siegel *et al.*, 2000; Mosewich, So *et al.*, 2000; Zaatreh, Spencer *et al.*, 2002; Chung, Lee *et al.*, 2005; Lee, Lee *et al.*, 2005; Widdess-Walsh, Jeha *et al.*, 2007), dependendo da localização a ser operada. Nesta série, 55,5% dos pacientes estavam livres de crise em um ano após a cirurgia. E na última visita 47% permaneceram sem crises. Este retorno das crises após um ano da cirurgia vem sendo descrito em outros trabalhos (Sperling, O'connor *et al.*, 1996; Foldvary, Nashold *et al.*, 2000; Yoon, Kwon *et al.*, 2003; Mcintosh, Kalnins *et al.*, 2004; Jeha, Najm *et al.*, 2006; Widdess-Walsh, Jeha *et al.*, 2007) que relatam um retorno de crises de até 80% nos primeiros 6 meses após a cirurgia. Nesta série o intervalo que os pacientes permaneceram sem crises variou de 0,03 a 120 meses, e pode-se observar que este intervalo se correlacionou de maneira estatisticamente significativa apenas com a ressecção completa das áreas que apresentavam descargas sugestivas de displasia no ECoG agudo ($p=0,03$).

Podemos observar também que permanecer sem crises em um ano após a cirurgia, ressecar completamente as áreas com descargas sugestivas de displasia vistas no ECoG, ressecar completamente a lesão visível a RM de crânio se correlacionaram de maneira significativa com um melhor prognóstico na última visita, mesmo quando foram excluídos da análise os pacientes portadores de lesões no lobo temporal, que tem melhor evolução, e aqueles sem lesão na RM de crânio ($p<0,001$, $p=0,03$, $p=0,04$, $p<0,001$ respectivamente). Outros fatores como os clínicos e as alterações eletroencefalográficas não foram significativos, semelhante ao que vem sendo descrito na literatura (Ferrier, Engelsman *et al.*, 1999; Janszky, Jokeit *et al.*, 2000; Schramm, Kral *et al.*, 2002; Chung, Lee *et al.*, 2005; Lee,

Lee *et al.*, 2005; Yun, Lee *et al.*, 2006; Widdess-Walsh, Jeha *et al.*, 2007). Diferentemente de outros trabalhos as alterações na RM de crânio não se correlacionaram com o prognóstico no nosso estudo (Ferrier, Engelsman *et al.*, 1999; Mosewich, So *et al.*, 2000; Widdess-Walsh, Jeha *et al.*, 2007). Acredita-se que a principal razão para um prognóstico desfavorável é a localização da lesão em áreas eloqüentes ou muito próximas das mesmas, o que restringiria a ressecção completa das áreas displásicas, tanto das lesões visíveis como das descargas com características displásicas.

6 Conclusão

Nesta série, 55,5% dos pacientes estavam livres de crise em um ano após a cirurgia. E na última visita 47% permaneceram sem crises. O intervalo que os pacientes permaneceram sem crises variou de 0,03 a 120 meses, o qual se correlacionou de maneira estatisticamente significativa apenas com a ressecção completa das áreas que apresentavam descargas sugestivas de displasia no ECoG agudo. Permanecer sem crises em um ano após a cirurgia, ressecar completamente as áreas com descargas sugestivas de displasia vistas no ECoG, ressecar completamente a lesão visível a RM de crânio também se correlacionaram de maneira significativa com um melhor prognóstico na última visita,

Foram observados 8 tipos de alterações na ressonância magnética de crânio, das quais 3 delas ainda não haviam sido descritas na literatura, a saber: (i) redução da substância branca, (ii) hipoplasia cortical e (iii) área atrófica. A ressonância magnética se correlacionou de forma estatisticamente significativa com os achados histológicos.

No EEG de escalpo o tipo de descarga mais freqüentemente encontrada foram as pontas, seguidas pelas descargas contínuas ou quase-contínuas que são sugestivas de displasia cortical focal. O tipo de descarga ictal variou bastante e apenas 26% dos pacientes apresentaram descargas ictais focais. A distribuição espacial das descargas não se correlacionou com o resultado cirúrgico final.

E por fim devido ao comportamento peculiar das crises epilépticas nos pacientes com DCF, propomos uma escala de resultados cirúrgicos para esta população. No entanto achamos necessário um estudo específico para medir se ocorre realmente uma melhora na qualidade de vida destes pacientes.

7 Bibliografia

- Chassoux, F., B. Devaux, *et al.* Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. Brain, v.123 (Pt 8), Aug, p.1733-51. 2000.
- Chung, C. K., S. K. Lee, *et al.* Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia. Epilepsia, v.46 Suppl 1, p.25-9. 2005.
- Cohen-Gadol, A. A., K. Ozduman, *et al.* Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. J Neurosurg, v.101, n.1, Jul, p.55-65. 2004.
- Colliot, O., S. B. Antel, *et al.* In vivo profiling of focal cortical dysplasia on high-resolution MRI with computational models. Epilepsia, v.47, n.1, Jan, p.134-42. 2006.
- Dubeau, F., A. Palmi, *et al.* The significance of electrocorticographic findings in focal cortical dysplasia: a review of their clinical, electrophysiological and neurochemical characteristics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, v.48, p.77-96. 1998.
- Engel, J. J. R., Tb. Surgical treatment of epilepsies. New York: Raven Press. 1993. 987-991 p.
- Ferrier, C. H., E. Aronica, *et al.* Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. Epilepsia, v.47, n.9, Sep, p.1477-86. 2006.
- Ferrier, C. H., J. Engelsman, *et al.* Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.66, n.3, Mar, p.350-6. 1999.
- Fish, D. R., S. J. Smith, *et al.* Surgical treatment of children with medically intractable frontal or temporal lobe epilepsy: results and highlights of 40 years' experience. Epilepsia, v.34, n.2, Mar-Apr, p.244-7. 1993.
- Foldvary, N., B. Nashold, *et al.* Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. Neurology, v.54, n.3, Feb 8, p.630-4. 2000.
- Francione, S., P. Vigliano, *et al.* Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.74, n.11, Nov, p.1493-501. 2003.
- Gambardella, A., A. Palmi, *et al.* Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, v.98, n.4, Apr, p.243-9. 1996.
- Hader, W. J., M. Mackay, *et al.* Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. J Neurosurg, v.100, n.2 Suppl Pediatrics, Feb, p.110-7. 2004.
- Hirabayashi, S., C. D. Binnie, *et al.* Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.56, n.7, Jul, p.765-70. 1993.

- Janszky, J., H. Jokeit, *et al.* EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. Neurology, v.54, n.7, Apr 11, p.1470-6. 2000.
- Jeha, L. E., I. M. Najm, *et al.* Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. Neurology, v.66, n.12, Jun 27, p.1938-40. 2006.
- Jobst, B. C., A. M. Siegel, *et al.* Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. Epilepsia, v.41, n.9, Sep, p.1139-52. 2000.
- Kim, D. W., K. K. Kim, *et al.* Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Neurology, v.70, n.22 Pt 2, May 27, p.2116-22. 2008.
- Kim, D. W., S. K. Lee, *et al.* Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. Neurology, v.72, n.3, Jan 20, p.211-6. 2009.
- Kral, T., H. Clusmann, *et al.* Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.74, n.2, Feb, p.183-8. 2003.
- Krsek, P., B. Maton, *et al.* Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. Neurology, v.72, n.3, Jan 20, p.217-23. 2009.
- Krsek, P., B. Maton *et al.* Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. Ann Neurol, v.63, n.6, Jun, p.758-69. 2008.
- Lee, S. K., G. Choe, *et al.* Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegaly. Epilepsia, v.42, n.7, Jul, p.850-6. 2001.
- Lee, S. K., S. Y. Lee, *et al.* Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. Ann Neurol, v.58, n.4, Oct, p.525-32. 2005.
- Lerner, J. T., N. Salamon, *et al.* Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. Epilepsia, v.50, n.6, Jun, p.1310-35. 2009.
- Mcintosh, A. M., R. M. Kalnins, *et al.* Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. Brain, v.127, n.Pt 9, Sep, p.2018-30. 2004.
- Morioka, T., S. Nishio, *et al.* Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography. Epilepsy Res, v.33, n.2-3, Feb, p.177-87. 1999.
- Mosewich, R. K., E. L. So, *et al.* Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. Epilepsia, v.41, n.7, Jul, p.843-9. 2000.
- Palmini, A. Electrophysiology of the focal cortical dysplasias, Epilepsia, V.S1, Suppl 1, Fev, p. 23-26. 2010.
- Palmini, A. The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes. Epileptic Disord, v.8 Suppl 2, Aug, p.S10-5. 2006.
- Palmini, A., A. Gambardella, *et al.* Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. Ann Neurol, v.37, n.4, Apr, p.476-87. 1995.

- Palmini, A., I. Najm, *et al.* Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology, v.62, n.6 Suppl 3, Mar 23, p.S2-8. 2004.
- Park, C. K., S. K. Kim, *et al.* Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia. Childs Nerv Syst, v.22, n.6, Jun, p.586-92. 2006.
- Quirk, J. A., B. Kendall, *et al.* EEG features of cortical dysplasia in children. Neuropediatrics, v.24, n.4, Aug, p.193-9. 1993.
- Rasmussen, T. Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. Can J Neurol Sci, v.18, n.4 Suppl, Nov, p.606-10. 1991.
- Rosenow, F., H. O. Luders, *et al.* Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency. Epilepsia, v.39, n.8, Aug, p.850-6. 1998.
- Schramm, J., T. Kral, *et al.* Surgery to treat focal frontal lobe epilepsy in adults. Neurosurgery, v.51, n.3, Sep, p.644-54; discussion 654-5. 2002.
- Sperling, M. R., M. J. O'connor, *et al.* Temporal lobectomy for refractory epilepsy. Jama, v.276, n.6, Aug 14, p.470-5. 1996.
- Sullivan, L. R., L. L. Kull, *et al.* Cortical dysplasia: zones of epileptogenesis. Am J Electroneurodiagnostic Technol, v.45, n.1, Mar, p.49-60. 2005.
- Talairach, J., J. Bancaud, *et al.* Surgical therapy for frontal epilepsies. Adv Neurol, v.57, p.707-32. 1992.
- Team, R. D. C. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Viena 2009.
- Turkdogan, D., M. Duchowny, *et al.* Subdural EEG patterns in children with taylor-type cortical dysplasia: comparison with nondysplastic lesions. J Clin Neurophysiol, v.22, n.1, Jan-Feb, p.37-42. 2005.
- Widdess-Walsh, P., L. Jeha, *et al.* Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome. Neurology, v.69, n.7, Aug 14, p.660-7. 2007.
- Yoon, H. H., H. L. Kwon, *et al.* Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. Neurology, v.61, n.4, Aug 26, p.445-50. 2003.
- Yun, C. H., S. K. Lee, *et al.* Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. Epilepsia, v.47, n.3, Mar, p.574-9. 2006.
- Zaatreh, M. M., D. D. Spencer, *et al.* Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome. Epilepsia, v.43, n.7, Jul, p.727-33. 2002.

7 Anexos

Anexo A - Ficha de seguimento pós-operatório dos pacientes com Displasia Cortical Focal.

Ficha de seguimento pós-operatório dos pacientes com DFC

Nome: _____

Idade: _____.

Sexo: () Fem () Mas

Idade de início das crises: _____

Como foi a primeira crise?

Tipo de crise antes da cirurgia:

“Como eram suas crises antes da cirurgia?”

“Eram só dormindo, só acordado, ou nas duas situações?”:

“As crises tinham um aviso, uma coisa que sentia antes?”:

“A cabeça virava para um dos lados, ou um dos lados do corpo mexia ou ficava duro?”:

“Caía no chão nas crises?”

“Quando tinha crise, ficava fora do ar?”

“As vezes tinha crises em que uma mão ou um lado da boca ficava contraindo todo o tempo?”

“Tinha convulsões fortes, batendo todo o corpo?”

a) () Parcial simples (motora ou aura) () Parcial motora contínua () Parcial com alteração da consciência () Qualquer parcial com queda ao solo () Parcial com generalização secundária

b) Incapacitantes: () Sim () Não

Qualificar: Ir à escola, trabalhar, sair sozinho, dirigir, fazer esporte

Freqüência das crises antes da cirurgia:

Sem alteração da consciência: ___/ mês

Com alteração da consciência, mas sem queda ao solo (proteção via aura ou deitado): ___/ mês

Com alteração da consciência e queda: ___/ mês

Generalização secundária: ___/ mês

Crises em sono: ___/ mês

Crises acordado: ___/ mês

Data da cirurgia:

Está apresentando crises: () Sim () Não

Tempo de reinício das crises após a cirurgia?

Frequência das crises 1 ano após a cirurgia:**Sem crises ()**

Sem alteração da consciência: ___/ mês

Com alteração da consciência, mas sem queda ao solo (proteção via aura ou deitado): ___/ mês

Com alteração da consciência e queda: ___/ mês

Generalização secundária: ___/ mês

Crises em sono: ___/ mês

Crises acordado: ___/ mês

Frequência das crises último follow-up pós-op:**Sem crises ()**

Duração do pós-op: ___

Sem alteração da consciência: ___/ mês

Com alteração da consciência mas sem queda ao solo (proteção via aura ou deitado): ___/ mês

Com alteração da consciência e queda: ___/ mês

Generalização secundária: ___/ mês

Somente em sono: ___/ mês

Crises acordado: ___/ mês

Tipo de crise após a cirurgia:

a) () Parcial simples (motora ou aura) () Parcial motora contínua () Parcial com alteração da consciência () Qualquer parcial com queda ao solo () Parcial com generalização secundária.

b) Incapacitantes: () Sim () Não.

Tratamento atual:

Fonte: a autora (2010), ficha de seguimento elaborada para este estudo.

Anexo B: Artigo**DISPLASIA CORTICAL FOCAL, ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS, IMAGINOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS.**

Daiane Piccolotto Carvalho Camargo*, André Palmيني*, Eliseu Paglioli**, Rosany Piccolotto Carvalho****, Carolina Torres*, William Alves*, Lucas Schilling*, Vinícios Duval da Silva***
Albert Becker*****, Jaderson Costa da Costa*

*Serviço de neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS; **Serviço de Neurocirurgia do Hospital São Lucas da PUCRS; ****Serviço de patologia do Hospital São Lucas da PUCRS; *** Universidade Federal do Amazonas; *****Universidade de Bonn, Alemanha.

Daiane Piccolotto Carvalho Camargo
Rua Eng. Fernando Mendes Ribeiro,
25/B8/ap302, Bairro Santo Antônio,
Porto Alegre RS. CEP: 90640-030
E-mail: daiapiccolotto@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Displasia cortical focal é uma das formas mais frequentes de malformações do desenvolvimento cortical, estando intimamente relacionada com epilepsia de difícil controle em crianças e adultos. Caracterizam-se por alterações histológicas, imaginológicas e eletrofisiológicas peculiares.

Objetivos: Fazer uma revisão sucinta dos principais aspectos imaginológicos, histológicos e neurofisiológicos das displasias corticais focais.

Métodos: Revisão bibliografia.

Conclusão: As displasias corticais focais têm características clínicas peculiares. A prevalência de epilepsia refrataria entre pacientes com displasia cortical focal é bastante elevada. A RM de crânio apresenta alterações distintas à doença, podendo em muitos casos ser normal e se correlaciona com os achados histológicos. Descarga contínua e surtos paroxísticos de alta frequência são altamente sugestivos de epilepsia devido a displasia cortical focal.

Palavras-chave: Epilepsia. Displasia cortical focal. Ressonância magnética. Eletroencefalograma. Eletrocorticografia.

DISPLASIA CORTICAL FOCAL, ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS, IMAGINOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS.

Displasia cortical focal (DCF) é uma das formas mais freqüentes de malformações do desenvolvimento cortical (MDC), sendo a patologia subjacente a uma parcela significativa de epilepsias parciais refratárias ao tratamento medicamentoso. Estas lesões displásicas caracterizam-se por alterações na micro-arquitetura do córtex cerebral, acompanhadas ou não por células anormais, principalmente neurônios dismórficos (gigantes, displásicos) e células em balão. Com base na presença ou não destas células anormais no tecido malformado, classificações recentes dividem as DCFs em dois tipos principais. As DCFs tipo I caracterizam-se por perda do padrão laminar do córtex, entretanto sem a presença de células anormais, ou seja, de neurônios displásicos ou células em balão. Por outro lado, é justamente a presença destas células anormais que define as DCFs tipo II, onde se associam, também, à perda da laminação. De forma ainda mais detalhada, as DCF tipo II subdividem-se em dois subtipos. No subtipo IIA as células anormais são neurônios dismórficos (displásicos), enquanto no subtipo IIB, além destes neurônios displásicos encontra-se também células muito grandes, com citoplasma intensamente eosinofílico, denominadas células em balão (*balloon cells*) [1] figura 1.

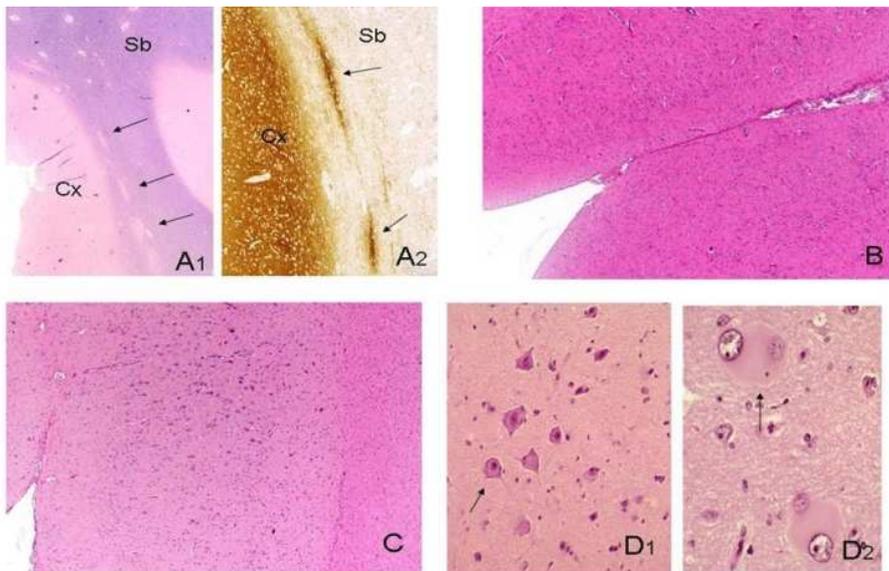


Figura 1: A1- Impregnação por hematoxilina e Eosina (H-E), mostrando alterações mínimas do desenvolvimento cortical; A2 – mesmo corte com impregnação por imunohistoquímica, sinaptofisina; B- DCF tipo I, impregnação por H-E acima da linha neocórtex normal, abaixo neocórtex com perda da laminação e neurônios ectópicos na camada 1; C- impregnação por H-E, DCF tipo II A, presença de neurônios dismórficos; D1- impregnação por H-E, neurônios dismórficos; D2- impregnação por H-E, células em balão, DCF tipo IIB.

O reconhecimento das DCF como causa freqüente de epilepsia refratária em crianças e adultos tem estreita ligação com o advento da neuroimagem por ressonância magnética (RM). Alguns padrões de imagem bastante característicos podem ser observados, incluindo-se perda da nitidez da transição entre a substância cinzenta e a substância branca, espessamento focal do córtex associado, muitas vezes, a áreas de hipersinal na transição córtico-subcortical [2, 3]. Este hipersinal comumente estende-se até a superfície ventricular (*transmantle sign*). Apesar da alta resolução dos aparelhos de RM hoje disponíveis, em alguns pacientes estas lesões displásicas podem não ser identificadas à imagem ou apenas uma parte de uma DCF pode ser visualizada, enquanto outras áreas da lesão histológica são invisíveis à imagem Figura 2.

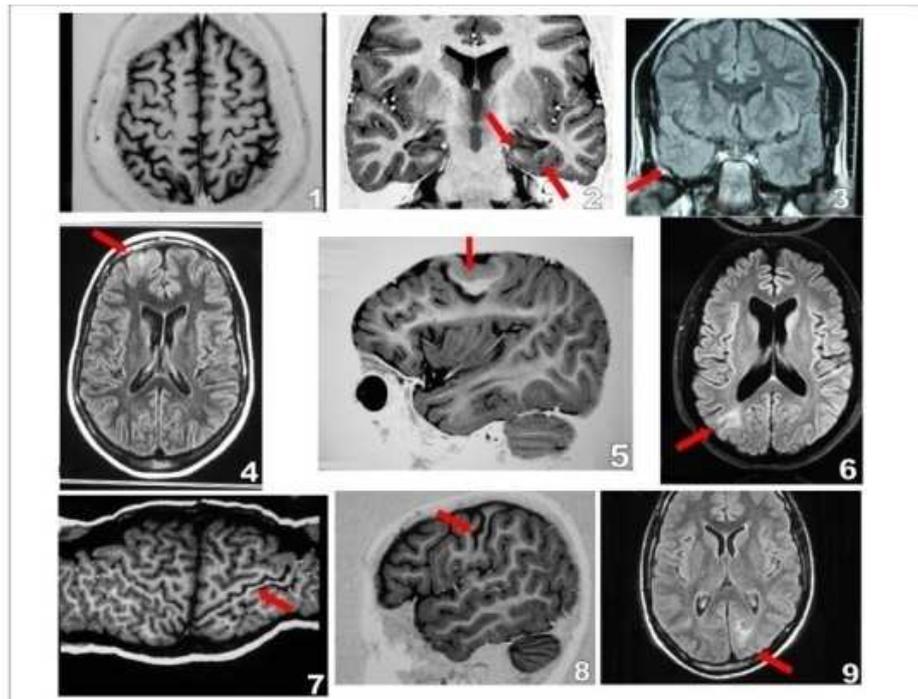


Figura 2: Alterações estruturais a RM em pacientes com Displasia Cortical Focal. 1: Normal; 2: Esclerose hipocampal e perda da nitidez entre substância branca e cinzenta; 3: Perda da nitidez entre substância branca e cinzenta; 4: Hipersinal na lesão; 5: Espessamento focal do córtex; 6: Sinal *transmantle*; 7 e 8: Atrofia cortical e 9: Hipersinal e redução da substância branca.

Fonte a autora (2010)

Além da descrição e da confirmação das características aos exames de imagem, tem havido um interesse crescente pela identificação de padrões eletrográficos que possam sugerir a presença de lesões displásicas subjacentes, em especial nas regiões peri lesionais onde, conforme mencionado acima, alterações microscópicas podem não ser visíveis à RM. Um estudo pioneiro analisando registros eletrográficos obtidos agudamente durante eletrocorticografia (ECoG) publicado nos anos 90 [4], mostrou que um percentual elevado de pacientes com DCF apresentavam padrões de atividade epileptiforme muito distintos e virtualmente específicos para esta patologia. Estes autores descreveram três padrões de atividade epileptiforme: (i) descargas epileptiformes repetitivas, contínuas ou quase-contínuas, (ii) crises eletrográficas recorrentes e (iii) surtos paroxísticos (*bursts*) de trens de pontas de alta frequência (figura 3).

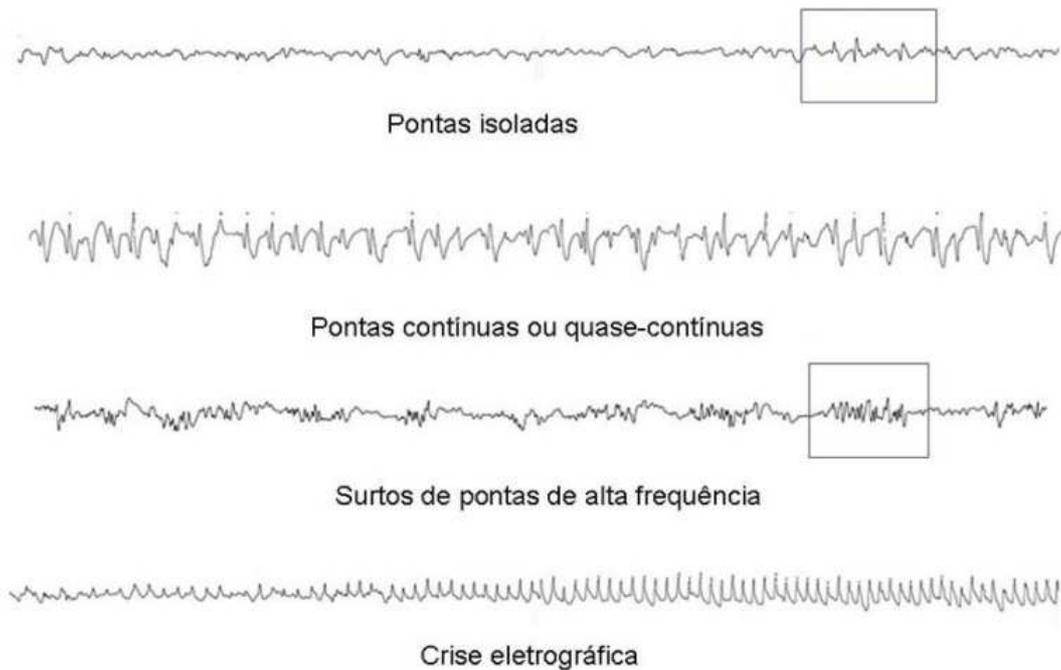


Figura 3: Alterações encontradas no ECoG sugestivas de displasia cortical focal.

Tais alterações epileptiformes sugerem que estas lesões displásicas apresentariam um grau elevado de epileptogenicidade. Ao longo dos anos, uma série de autores tem confirmado e expandido estes achados à eletrocorticografia [5-9], inclusive sua possível especificidade para DCF [10]. Além disto, os mesmos autores [11] descreveram também no eletroencefalograma (EEG) de escalpo de pacientes com DCF e epilepsia parcial refrataria um padrão de descargas epileptiformes repetitivas, contínuas ou quase-contínuas ou seqüências de ondas agudas prolongando-se por mais de 1 segundo, foi registrado mais freqüentemente em pacientes com displasia cortical focal do que em pacientes com outros tipos de lesão. Estes autores também observaram que tal padrão eletrográfico, possui valor localizatório em relação à zona epileptogênica [12]. Em registros diretos sobre o tecido cerebral displásico, atividade epileptiforme semelhante foi também descrita por Palmieri *et al* (1995) na eletrocorticografia aguda e por Chassoux *et al* (2000), com eletrodos intracerebrais de profundidade. Nestes estudos, a zona epileptogênica foi corretamente

identificada pelo ECoG e pelo *stereo* eletroencefalograma (SEEG) em mais de 80% dos casos [4, 8].

Outros autores também têm abordado as correlações entre o EEG de escalpo e a eletrocorticografia aguda em pacientes com DCF. Por exemplo, Hirabayashi e colaboradores (1993) analisaram o EEG de escalpo de 20 pacientes com DCF e mostraram que a distribuição espacial das descargas epileptiformes interictais correlacionou-se com a extensão da lesão e o prognóstico cirúrgico. Pontas localizadas e lentificação focal no EEG de superfície sugeriam lesões displásicas pequenas, lobares, geralmente passíveis de ressecção completa. Por outro lado, lentificação não localizada e pontas difusas, em conjunto com descargas paroxísticas bilaterais e síncronas, correlacionaram-se com lesões displásicas mais extensas, geralmente multilobares e prognóstico cirúrgico reservado. Além disto, propuseram que o padrão de atividade ictal ao EEG permitiria uma melhor definição da extensão da zona a ser ressecada, especialmente mostrando se a lesão estrutural estaria ou não contida nos limites das descargas ictais [13], Figura 4. Na análise do ECoG transoperatório, estes autores notaram que a presença de descargas multifocais prévias à cirurgia e, especialmente, a persistência de descargas no ECoG pós-ressecção, implicou em prognóstico cirúrgico desfavorável. Abordando também os traçados de EEG de escalpo ictais, Francione e colaboradores (2003) demonstraram que a região cortical nas quais as descargas ictais se originaram e se propagaram nos primeiros segundos não necessariamente coincide com a área displásica [14]. Na maior parte das vezes, esta zona de início ictal ao EEG de escalpo é mais extensa do que a lesão estrutural. Até que ponto, entretanto, isto se deve ao envolvimento de tecido normal peri lesional, como sugerem estes autores [14], ou ao fato de áreas microscopicamente displásicas adjacentes a lesões visíveis serem muitas vezes não visualizadas à RM, não está claro. Outros autores não encontraram padrões eletrográficos ao EEG de superfície que fossem específicos para pacientes com DCF [15].

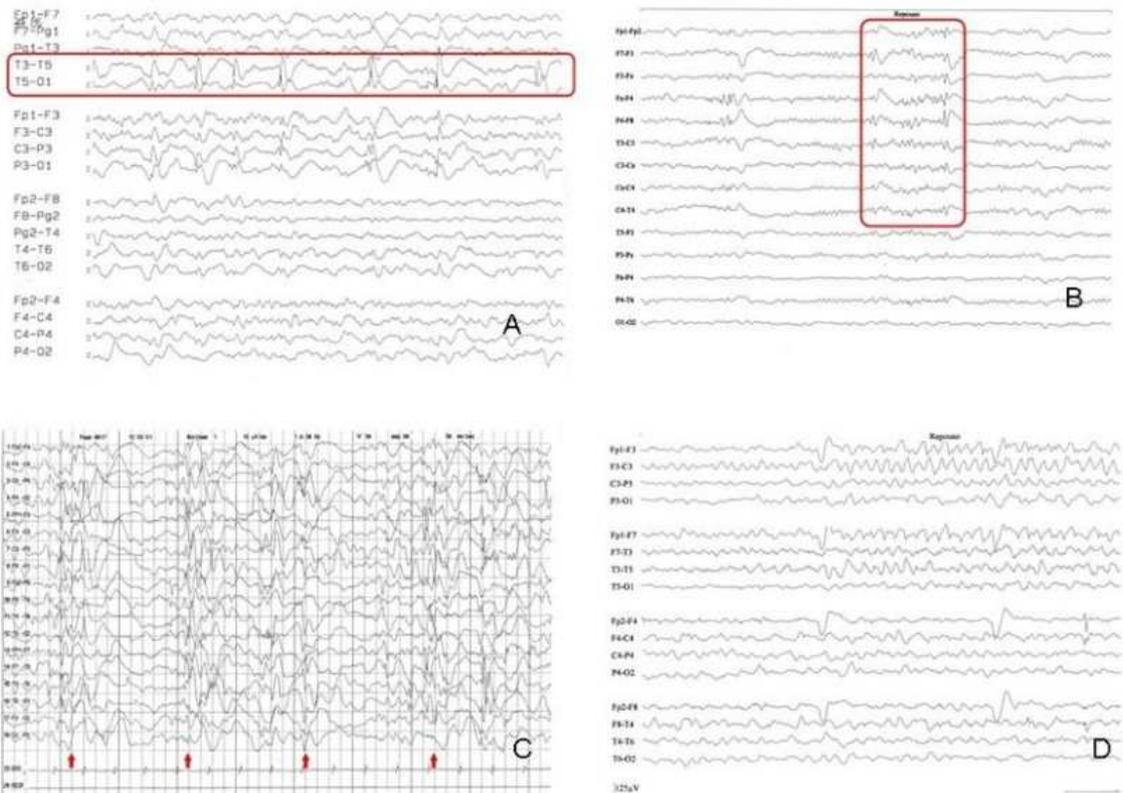


Figura 5: EEG de escapo. A - descargas contínuas ou quase-contínuas; B – surtos de descargas de alta frequência; C – Padrão de surto supressão e D – início ictal com padrão de atividade lenta ritmíca na faixa delta região frontal Esquerda.

Fonte a autora (2010)

A cirurgia ainda é a melhor opção de tratamento para os pacientes com displasia cortical focal. Séries recentes têm demonstrado que em 2 anos após a cirurgia 42 a 87% dos pacientes permanecem livres de crises [16]. Nestes pacientes o maior preditor de melhora é a ressecção completa da área displásica [17, 18], sendo esta identificada pelas alterações na ressonância magnética, quando presentes, e através da identificação da zona epileptogênica no EEG, eletrodos subdurais e ECoG [17]. Dos pacientes com ressecção incompleta apenas 30 a 35% evoluem sem crises [19, 20]. Kim et al (2009) avaliando 166 pacientes com DCF encontraram que ressecção incompleta ($p < 0,001$), lesões displásicas leves ($p = 0,01$) e presença de crises tônicas clônicas generalizadas são responsáveis por um prognóstico pior [18].

Com o advento da neuroimagem ficou claro que a displasia cortical focal representa talvez a principal etiologia de epilepsias graves com origem no neocortex. Isto explica o grande número de estudos publicados nesta última década a respeito dos diferentes aspectos deste tipo de epilepsia, priorizando as descrições de neuroimagem, neuropatologia e resultados cirúrgicos. Um dos avanços no entendimento das DCF foi à descoberta de que a intimidade neurofisiológica destas lesões determina em muitos pacientes padrões eletroencefalográficos e/ou eletrocorticográficos bastante peculiares, mais especificamente, pacientes com epilepsia associada à DCF podem apresentar descargas epileptiformes rítmicas ou na forma de paroxismos de atividade muito rápida (*bursts*), geralmente focais situados nas áreas do escalpo ou diretamente sobre o córtex cerebral onde se localiza a displasia.

As chances de o paciente ficar livre de crise, após a cirurgia, variam muito, podendo ser de 13 a 80% segundo a literatura vigente [21-29] dependendo da localização a ser operada. O retorno das crises após um ano da cirurgia vem sendo descrito em outros trabalhos [21, 30-34] que relatam um retorno de crises de até 80% nos primeiros 6 meses após a cirurgia. Acredita-se que a principal razão para um prognóstico desfavorável é a localização da lesão em áreas eloqüentes ou muito próximas das mesmas, o que restringiria a ressecção completa das áreas displásicas, tanto das lesões visíveis como das descargas com características displásicas.

Conclusão

A displasia cortical focal vem sendo objeto de estudo de muitos autores nos últimos 20 anos. Sendo responsável uma grande parcela das epilepsias de difícil controle em crianças e adultos, é a primeira causa de epilepsia de difícil controle em crianças e a segunda causa em adultos. Apresenta características imaginológicas, histológicas e neurofisiológicas peculiares. A melhor opção terapêutica na atualidade é a cirurgia, os pacientes podem ficar livres de crises em 42 a 80%. Os preditores de um bom resultado cirúrgico dependem principalmente da ressecção completa da lesão visível a ressonância magnética, da ressecção completa das áreas que apresentam descargas contínuas ou surtos de poliponta de alta frequência e ainda do tipo histológico, tendo um melhor resultado aqueles que apresentam displasias em grau II A e II B da classificação de Palmini.

Bibliografia

1. Palmini, A., et al., *Terminology and classification of the cortical dysplasias*. Neurology, 2004. **62**(6 Suppl 3): p. S2-8.
2. Lee, S.K., et al., *Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegaly*. Epilepsia, 2001. **42**(7): p. 850-6.
3. Colliot, O., et al., *In vivo profiling of focal cortical dysplasia on high-resolution MRI with computational models*. Epilepsia, 2006. **47**(1): p. 134-42.
4. Palmini, A., et al., *Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results*. Ann Neurol, 1995. **37**(4): p. 476-87.
5. Dubeau, F., et al., *The significance of electrocorticographic findings in focal cortical dysplasia: a review of their clinical, electrophysiological and neurochemical characteristics*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1998. **48**: p. 77-96.
6. Rosenow, F., et al., *Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency*. Epilepsia, 1998. **39**(8): p. 850-6.
7. Morioka, T., et al., *Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography*. Epilepsy Res, 1999. **33**(2-3): p. 177-87.
8. Chassoux, F., et al., *Stereo-electroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex*. Brain, 2000. **123 (Pt 8)**: p. 1733-51.
9. Ferrier, C.H., et al., *Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia*. Epilepsia, 2006. **47**(9): p. 1477-86.
10. Sullivan, L.R., et al., *Cortical dysplasia: zones of epileptogenesis*. Am J Electroneurodiagnostic Technol, 2005. **45**(1): p. 49-60.
11. Gambardella, A., et al., *Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1996. **98**(4): p. 243-9.
12. Palmini, A., *The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes*. Epileptic Disord, 2006. **8 Suppl 2**: p. S10-5.
13. Hirabayashi, S., et al., *Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. **56**(7): p. 765-70.
14. Francione, S., et al., *Intra-lesional stereo-EEG activity in Taylor 's focal cortical dysplasia*. Epileptic Disord, 2003. **5 Suppl 2**: p. S105-14.
15. Quirk, J.A., et al., *EEG features of cortical dysplasia in children*. Neuropediatrics, 1993. **24**(4): p. 193-9.
16. Lerner, J.T., et al., *Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience*. Epilepsia, 2009. **50**(6): p. 1310-35.
17. Krsek, P., et al., *Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II*. Epilepsia, 2009. **50**(1): p. 125-37.
18. Kim, D.W., et al., *Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia*. Neurology, 2009. **72**(3): p. 211-6.
19. Kim, D.W., et al., *Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome*. Neurology, 2008. **70**(22 Pt 2): p. 2116-22.
20. Krsek, P., et al., *Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia*. Ann Neurol, 2008. **63**(6): p. 758-69.
21. Widdess-Walsh, P., et al., *Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome*. Neurology, 2007. **69**(7): p. 660-7.
22. Rasmussen, T., *Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy*. Can J Neurol Sci, 1991. **18**(4 Suppl): p. 606-10.
23. Talairach, J., et al., *Surgical therapy for frontal epilepsies*. Adv Neurol, 1992. **57**: p. 707-32.
24. Ferrier, C.H., et al., *Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **66**(3): p. 350-6.
25. Jobst, B.C., et al., *Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery*. Epilepsia, 2000. **41**(9): p. 1139-52.
26. Mosewich, R.K., et al., *Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery*. Epilepsia, 2000. **41**(7): p. 843-9.

27. Zaatreh, M.M., et al., *Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome*. *Epilepsia*, 2002. **43**(7): p. 727-33.
28. Chung, C.K., S.K. Lee, and K.J. Kim, *Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia*. *Epilepsia*, 2005. **46 Suppl 1**: p. 25-9.
29. Lee, S.K., et al., *Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy*. *Ann Neurol*, 2005. **58**(4): p. 525-32.
30. Sperling, M.R., et al., *Temporal lobectomy for refractory epilepsy*. *Jama*, 1996. **276**(6): p. 470-5.
31. Foldvary, N., et al., *Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis*. *Neurology*, 2000. **54**(3): p. 630-4.
32. Yoon, H.H., et al., *Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery*. *Neurology*, 2003. **61**(4): p. 445-50.
33. McIntosh, A.M., et al., *Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 9): p. 2018-30.
34. Jeha, L.E., et al., *Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy*. *Neurology*, 2006. **66**(12): p. 1938-40.

C172p Camargo, Daiane Piccolotto Carvalho

Preditores neurofisiológicos e anatômicos dos resultados cirúrgicos em pacientes com epilepsia refratária associada à displasia cortical focal / Daiane Piccolotto Carvalho Camargo. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

000 f.: il. gráf. tab.

Orientador: Prof. Dr. André Palmi.

Coorientador: Prof. Dr. Eliseu Paglioli.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Mestrado em Neurociências.

1. EPILEPSIA/cirurgia. 2. CÓRTEX CEREBRAL/anormalidades. 3. PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO. 4. ELETROENCEFALOGRAFIA. 5. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 6. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. 7. ANÁLISE TRANSVERSAL. 8. ESTUDOS DE COORTES. I. Palmi, André. II. Paglioli, Eliseu. III. Título.

C.D.D. 616.853

C.D.U. 616.853-089:612. 014.42(043.3)

N.L.M. WL 385

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196