

Epilepsia e Desordens de Malformação do Desenvolvimento Cortical

Murilo S. Meneses*, Amanda Hertz**, Christiane Gruetzmacher**,
Samanta F. Blattes***, Erasmo Barros da Silva Júnior****, Ronaldo A. Vosgerau*****,
Heraldo Laroca*****, Pedro A. Kowacs*****

Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Instituto de Neurologia de Curitiba, Hospital Ecoville

RESUMO

Objetivos: As desordens do desenvolvimento cortical (DDC) constituem a segunda causa de epilepsia refratária. Diversas patologias estão incluídas nas DDC. Seu diagnóstico foi facilitado com o desenvolvimento na neuroimagem. **Métodos:** No presente artigo, apresentamos sete casos divididos em três grupos, de acordo com o mecanismo de produção das DDC: 1) anormalidades da proliferação e diferenciação de neurônios da glia; 2) anormalidades de migração neuronal; 3) anormalidades na organização neuronal. A investigação consistiu em história mais exame neurológico, avaliação neuropsicológica, ressonância magnética e eletrencefalograma. **Resultados e Conclusões:** Três pacientes apresentaram displasia cortical focal, dois apresentaram heterotopia em banda, um paciente apresentava lisencefalia e uma apresentava esquizencefalia. Todos os pacientes apresentavam epilepsia de difícil controle. Malformações corticais constituem um grupo heterogêneo de causas de epilepsia de difícil controle. É importante para o manejo médico que as diversas formas de malformações corticais sejam conhecidas e diagnosticadas, o que foi facilitado pelo advento da ressonância magnética.

Unitermos: epilepsia, displasia cortical, esquizencefalia, lisencefalia, heterotopia em banda.

ABSTRACT

Epilepsy and malformations of cortical development disorders

Objectives: Cortical development disorders (CDD) are the second cause of refractory epilepsy. Various pathologies are included in the CDD. The diagnosis was easy with the continuous development of the neuroimaging. **Methods:** In the present paper we show seven cases divided in three groups, according with the mechanism of production of the CDD: 1) proliferation and differentiation abnormalities of the glial cells; 2) abnormalities of the neuronal migration; 3) abnormalities of the neuronal organization. The investigation consisted in story and neurological examination, neuropsychological evaluation, magnetic resonance imaging and electroencephalogram. **Results and Conclusion:** Three patients had focal cortical dysplasia; two had heterotopic band, one patient had lissencephaly and another had schizencephaly. All the patients had refractory epilepsy. Cortical malformations are a heterogeneous group of refractory epilepsy. Knowing and diagnosing these different types of cortical malformations are important steps for their treatment, and were facilitated by the advent of magnetic resonance imaging.

Key words: epilepsy, cortical dysplasia, schizencephaly, lissencephaly, heterotopic band.

* Neurocirurgião, Chefe da Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Instituto de Neurologia de Curitiba

** Graduanda em Medicina, Universidade Federal do Paraná.

*** Psicóloga, especialista em Farmacologia, Instituto de Neurologia de Curitiba.

**** Residente em Neurocirurgia, Instituto de Neurologia de Curitiba.

***** Radiologista, CETAC – Centro de Imagem, Instituto de Neurologia de Curitiba.

***** Neurologista, Instituto de Neurologia de Curitiba.

Received May 15, 2006; accepted Aug. 10, 2006.

A epilepsia afeta 3% a 5% da população em geral⁽¹⁷⁾ e aproximadamente 25 a 30% desses pacientes apresentam quadro refratário ao tratamento medicamentoso⁽⁶⁾. Este grupo de epilepsias sem controle clínico deve ser considerado e avaliado para um eventual protocolo de cirurgia.

A análise consecutiva de 1.148 pacientes epiléticos, publicada por Semah et al., demonstrou que as desordens do desenvolvimento cortical (DDC) correspondem a 8% dos casos e que apenas em 24% deles houve controle completo das crises⁽¹⁸⁾. Desta forma, as DDC representam a segunda causa de epilepsia refratária, ficando atrás apenas da epilepsia mesial temporal.

Nos mamíferos, a formação do córtex cerebral é um processo temporal e espacialmente organizado, caracterizado pela formação de ondas sucessivas de proliferação, migração, diferenciação e morte celular⁽⁴⁾. As DDC são alterações da arquitetura cortical cerebral, das células que compõem o córtex cerebral ou das relações entre seus neurônios e a substância branca subcortical^(3,10).

O estudo das DDC tem sido alvo de grande interesse por epileptologistas nos últimos anos e o seu diagnóstico foi facilitado pelo desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, em especial pela ressonância magnética^(14,16). Diversas patologias, inclusive com patogêneses diferentes, estão incluídas nas DDC⁽⁹⁾. As diferentes classificações das DDC levam em conta aspectos diversos como a anatomia, a histopatologia, a embriologia e a genética^(2,10,13).

O Quadro traz uma classificação abreviada das DDC. Os leitores que desejarem mais detalhes deverão consultar o artigo original de Barkovitch et al., no qual os autores sugerem uma classificação geral e subclassificações específicas para os diversos tipos de DDCs⁽²⁾.

- Malformações por anormalidades da proliferação e apoptose neuronal e glial (MAPANG) são as formas mais graves e têm em comum uma interferência precoce com a formação cortical, com impacto no desenvolvimento dos precursores neurogliais. Esses tipos de DDC são caracterizados por uma arquitetura cortical anormal, um claro excesso de neurônios piramidais com orientação anormal e, de forma ainda mais relevante, por células anormais na forma de neurônios gigantes, displásicos e, muitas vezes, células em balão;
- Malformações por anormalidades na migração neuronal (MAMIN) apresentam neurônios imaturos agrupados em nódulos, bandas ou grossas camadas de células em situação heterotópica, interferindo difusamente com o padrão giral;
- Malformações por anormalidades na organização cortical (MAOC) são aquelas nas quais se acredita que o insulto ambiental ou genético tenha ocorrido após ter se completado a migração neuronal, ao menos parcialmente e tendem a ter um compo-

te gliótico mais significativo e podem alterar a arquitetura cortical a ponto de levar a uma solução de continuidade do telencéfalo⁽¹⁰⁾.

Quadro 1. Classificação resumida das desordens do desenvolvimento cortical, segundo Barkovitch et al.⁽²⁾

I. MAPANG	A. Proliferação diminuída/apoptose aumentada ou proliferação aumentada/apoptose diminuída – anormalidades do tamanho cerebral B. Proliferação anormal (tipos celulares anormais)
II. MAMIN	A. Lisencefalia B. Complexo cobblestone (“paralelepípedo”)/síndromes de distrofia muscular congênita C. Heterotopias
III. MAOC	A. Polimicrogiria e esquizencefalia B. Displasia cortical com células em balão C. Microdisgenesias
IV. MDCNC	A. Malformações secundárias a erros inatos do metabolismo B. Outras malformações não-classificáveis

MAPANG: malformações por anormalidades da proliferação e apoptose neuronal e glial; MAMIN: malformações por migração neuronal anormal; MAOC: malformações por anormalidades da organização cortical; MDCNC: malformações do desenvolvimento cortical não-classificáveis.

VINHETAS CLÍNICAS

1 Malformações por anormalidades da proliferação e apoptose neuronal e glial

Exemplo de casos de displasia cortical focal:

CASO #1. Paciente do sexo feminino, 21 anos, com história clínica de hipóxia neonatal e epilepsia desde a infância, refratária ao tratamento medicamentoso. Apresentava antecedentes de úlcera e anemia. O eletroencefalograma demonstrava atividade irritativa fronto-rolândica direita. A ressonância magnética com reconstrução curvilinear (Figura 1) evidenciou displasia cortical frontal direita. Foi submetida à ressecção da displasia cortical. Houve controle total das crises epiléticas, o qual se manteve até o último contato, 1,5 ano após a cirurgia. Neste período, foi possível a redução das doses das medicações, com conseqüente diminuição da sonolência, tornando-se a paciente mais ativa e com importante melhora em sua qualidade de vida. Atualmente faz uso de carbamazepina CR 800 mg/dia e de valproato de sódio 1500 mg ao dia.



Figura 1. Displasia cortical focal e reconstrução curvilinear.

CASO #2. Paciente do sexo masculino, 39 anos, com história de epilepsia desde os 17 anos de idade. Apresentava baixo controle das crises, tendo cinco crises parciais por semana. Nessa época teve mudança em seu tratamento, passando a usar carbamazepina, mas apresentando ainda crises noturnas semanais. Fez uso de fenobarbital e fenitoína. Atualmente utiliza carbamazepina 400 mg ao dia. O exame de RM revelou quadro de malformação cortical parietal esquerda, com diagnóstico de displasia cortical focal do tipo “fundo de sulco” (*bottom of sulcus*), segundo a classificação mais recente (Figura 2).

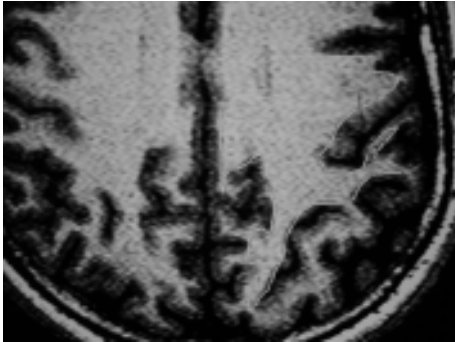


Figura 2. Displasia cortical tipo fundo de sulco.

CASO #3. Paciente do sexo feminino, 18 anos, com história clínica de crises noturnas desde os 8 anos, de frequência variável. Já fez uso de lamotrigina, passando a utilizar politerapia posteriormente. Atualmente utiliza carbamazepina 400 mg, lamotrigina 100 mg e topiramato 25 mg ao dia. Persiste com crises eventuais, em particular quando faz uso irregular da medicação. O vídeo-eletroencefalograma demonstrou atividade irritativa rolândica direita pouco proeminente. A ressonância magnética com reconstrução curvilínea evidenciou displasia cortical rolândica direita (Figura 3).

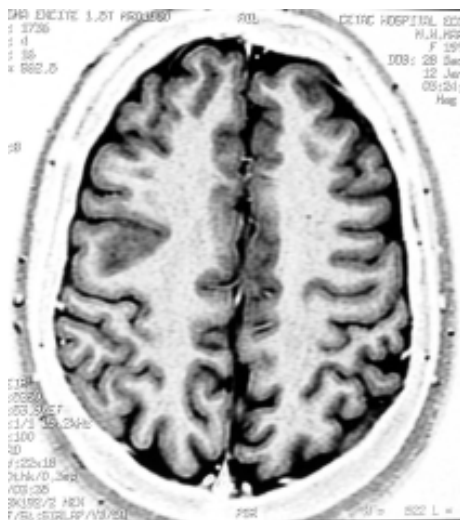


Figura 3. Displasia cortical rolândica e reconstrução curvilínea.

2 Malformações por anormalidades na migração neuronal

Exemplos de casos com heterotopia subcortical laminar:

CASO #4. Paciente do sexo feminino, 19 anos, com história de epilepsia desde os seis anos de idade, com crises de ausência e parciais com generalização secundária, apresentando atraso global do desenvolvimento desde a infância. A paciente teve episódio de *status epilepticus* em fevereiro de 2000. Havia utilizado carbamazepina 800 mg, valproato de sódio 1000 mg e oxcarbazepina 300 mg ao dia, sem controle das crises. Atualmente faz uso de carbamazepina 800 mg/dia e de valproato de sódio, 500 mg ao dia. O eletroencefalograma evidenciou foco irritativo temporal esquerdo com sincronia bilateral secundária. O exame de ressonância magnética mostrou heterotopia subcortical laminar (Figura 4).

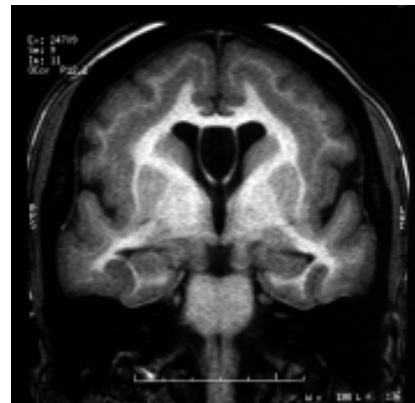


Figura 4. Duplicação cortical e heterotopia em banda.

CASO #5. Paciente do sexo feminino, 22 anos, com história clínica de epilepsia desde os 5 anos de idade tendo passado por vários tratamentos, sem controle das crises. Atualmente faz uso de valproato de sódio 1000 mg/dia e de carbamazepina 400 mg ao dia. Foi submetida a um vídeo-eletroencefalograma que evidenciou atividade epileptogênica bitemporal. O exame de ressonância magnética demonstrou heterotopia subcortical laminar (Figura 5).

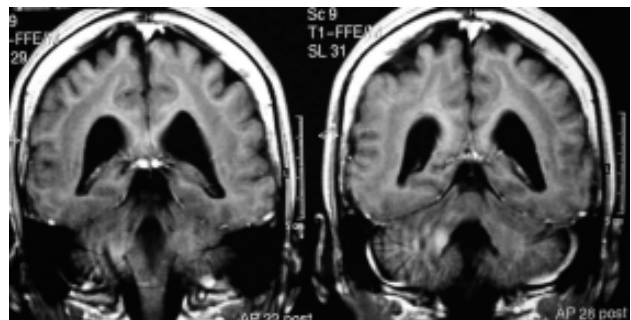


Figura 5. Heterotopia em banda com duplicação cortical difusa.

Exemplo de caso com lisencefalia:

CASO #6. Paciente com três anos de idade, do sexo masculino. Aos três meses de idade apresentou a primeira crise convulsiva afebril, aparentemente generalizada. Tem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e epilepsia de difícil controle medicamentoso. Faz uso de valproato de sódio 35 mg/kg/dia, oxcarbazepina 40 mg/kg/dia, clobazam 5 mg/dia e zonisamida 25 mg/dia. O EEG revela lentificação difusa e atividade irritativa multifocal. O exame por RM revelou quadro de lisencefalia (Figura 6)



Figura 6. Lisencefalia.

3 Malformações por anormalidades na organização cortical

Exemplo de caso com esquizencefalia:

CASO #7. Paciente do sexo feminino, 30 anos, tem história de epilepsia desde os 18 anos, sendo acompanhada de sonolência ao despertar, taquicardia e sensação de vertigem. Tem queixa de rebaixamento de memória. Já fez uso de topiramato 50 mg, oxcarbazepina em diversas doses (300 a 600 mg), e de valproato. Atualmente faz uso de oxcarbazepina 300 mg/dia, valproato 300mg/dia e de fenobarbital, 100 mg ao dia. Seu EEG intercrítico revelou anormalidades inespecíficas. O exame de imagem (RM) revela quadro de malformação cortical caracterizada como uma esquizencefalia à esquerda (Figura 7).



Figura 7. Esquizencefalia com microgíria e vaso anômalo.

Tabela 1. Dados demográficos e diagnósticos da casuística.

Gênero	Idade	Diagnóstico
F	21	Displasia cortical frontal direita
M	39	Displasia cortical focal tipo fundo de sulco parietal esquerda
F	18	Displasia cortical rolândica direita
F	19	Heterotopia em banda
F	22	Heterotopia em banda com duplicação cortical difusa
M	3	Lisencefalia
F	30	Esquizencefalia à esquerda

F: feminino; M: masculino; Idade: em anos completos.

DISCUSSÃO

Em 1971, Taylor e Falconer descreveram achados histopatológicos específicos encontrados em material de lobectomias de 10 pacientes com epilepsia. Apesar do tecido se apresentar macroscopicamente normal, havia alterações significativas com neurônios bizarros dispersos no córtex e na substância branca. Células grandes, distorcidas e redondas com múltiplos núcleos e citoplasmas opalescentes, conhecidas como células em balão, foram encontradas nas camadas corticais profundas e na substância branca subjacente⁽¹⁹⁾. Esses achados são citados como característicos de displasia cortical tipo Taylor. Em nosso ambulatório de epilepsia, dos 588 pacientes atendidos no último ano, 11 deles foram diagnosticados com algum tipo de DDC, num total de 1,87% da nossa população. Estes dados, estando bem abaixo daqueles relatados por Semah et al.⁽¹⁸⁾ talvez reflitam certa moderação ainda no diagnóstico destas patologias. Ademais, como centro especializado tem-se uma alta incidência de pacientes com outros diagnósticos já firmados que vêm em busca de atendimento integrado ofertado nestes centros.

A maioria dos pacientes com displasias corticais focais apresenta alteração anatômica caracterizada por um espessamento focal da substância cinzenta, podendo ocorrer uma simplificação do padrão giral e borrimento da transição córtico-subcortical⁽¹⁰⁾. Tipicamente, o início ocorre durante a infância e adolescência, com crises focais ou parciais complexas com generalização secundária⁽⁸⁾, como no primeiro caso da nossa série. Coeficientes de inteligência inferiores a 80 foram descritos em 44% dos pacientes com distúrbios focais da migração neuronal, havendo ainda sido descritos comprometimento do desenvolvimento psicomotor (50%) e necessidade de frequentar escolas especiais (70%)⁽¹¹⁾. Estes aspectos, associados a dificuldade no controle das crises, característica frequente nesta população, contribui para uma limitação significativa da qualidade de vida destes pacientes.

A heterotopia subcortical laminar é caracterizada por uma camada mais ou menos espessa de neurônios heterotópicos em forma de uma lâmina, a qual é separada do córtex suprajacente pelas fibras em U. A menor espessura da banda heterotópica indica que muito mais células conseguem chegar ao córtex cerebral. Isso sugere que a interferência no processo migratório ocorre mais tardiamente ou afeta a um número mais limitado de fibras gliais radiais, permitindo que as células continuem sua migração pelas fibras remanescentes. Esta DDC apresenta padrão mais preservado que formas mais graves, como lisencefalia⁽¹²⁾. Os mecanismos genéticos da heterotopia subcortical laminar estão sendo estudados, havendo sugestão de herança ligada ao cromossomo X, de tal forma que os pacientes do sexo masculino são mais seriamente afetados⁽⁷⁾. A primeira paciente da nossa série apresentava déficit severo cognitivo. Essa deficiência está relacionada diretamente com a espessura da lâmina heterotópica, quanto mais espessa maior o comprometimento.

Na lisencefalia há uma ausência de giros. Poucas células efetivamente chegam ao córtex cerebral, e a grande maioria dos neurônios tem sua migração interrompida e permanecem em situação heterotópica⁽¹⁾. Essa falta de células do córtex cerebral é responsável pela falta do estímulo mecânico para a formação dos giros⁽¹⁵⁾. O comprometimento neurológico é grave, com retardo mental severo, espasticidade ou hipotonia, epilepsias multifocais ou com generalização secundária, estando relacionado com crises extremamente refratárias ao tratamento. O exemplo de lisencefalia da nossa série apresenta déficit cognitivo severo e o padrão eletroencefalográfico corresponde a allentecimento difuso dos ritmos de base, associado a descargas epileptogênicas, características deste tipo de DDC⁽¹⁾.

A esquizencefalia representa o extremo mais severo do espectro de alterações destrutivas da arquitetura cortical cerebral. As formas mais brandas causam microgírias, porém, quanto maior a gravidade do insulto, maior a chance de haverem falhas ou fendas corticais, as quais podem comunicar a superfície pial com o epêndima dos ventrículos laterais. Neste contexto, a polimicrogíria deveria ser vista como uma esquizencefalia incompleta⁽¹⁰⁾. O último caso da nossa série demonstra fenda e polimicrogíria, com início da epilepsia na segunda década de vida. Segundo Denis et al.⁽⁵⁾, nesses pacientes o início das crises ocorre na primeira ou segunda década da vida.

As DDC são alterações da arquitetura cortical cerebral, das células que compõem o córtex cerebral ou das relações entre seus neurônios e a substância branca

subcortical, decorrentes de falhas de fatores tróficos, neurotúbulos (constituintes de citoesqueleto), moléculas de sinalização e de adesão celular ou fatores de transcrição gênica, provocando graus variados de epilepsia⁽⁴⁾.

Todas as malformações corticais descritas acima e seus diferentes tipos de etiopatogenia nos permitem concluir que as diversas malformações corticais constituem um grupo heterogêneo de causas de epilepsia de difícil controle. É importante para o manejo médico que as diferentes formas de malformações corticais sejam conhecidas e diagnosticadas, o que foi facilitado, particularmente na última década, pelo advento da ressonância magnética.

REFERÊNCIAS

1. Barkovitch J, Koch T, Carrol C. The spectrum of lissencephaly: report of 10 patients analysed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1991;30:139-46.
2. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005;65:1873-87.
3. Bingaman WE. Surgery for focal cortical dysplasia. *Neurology*. 2004;62 (suppl 3):30-4.
4. da Silva AV, Cavalheiro EA. Epilepsia: uma janela para o cérebro. *Multiciência* 2004;3:artigo 5 http://www.multiciencia.unicamp.br/art05_3.htm.
5. Denis D, Chateil J, Brun M et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000;22:475-83.
6. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:1583-1590.
7. Dobyns WB, Andermann E, Andermann F et al. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996;47:331-9.
8. Foldavary-Schaefer N, Bautista J, Andermann F, Cascino G, Spencer S. Focal malformations of cortical development. *Neurology* 2004;62(suppl 3):14-9.
9. Kuzniecky RI, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, Yaghai F, Faught E, Gallagher B, Snead OC. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993;43:681-7.
10. Palmini A. Desordens do desenvolvimento cortical. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. Ed. Lemos: São Paulo, 2000; p. 265-82.
11. Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30:741-9.
12. Palmini A, Andermann F, de Grissac H, Tampieri D, Robitaille Y, Langevin P, et al. Stages and patterns of centrifugal arrest of diffuse neuronal migration disorders. *Dev Med Child Neurol* 1993;35: 331-9.
13. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldavary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62(suppl 3):9-13.
14. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Roche C, Martínez-Bermejo A, Martínez-Fernández V, Arcas J, et al. Valor de la imagen en el diagnóstico de los trastornos de la migración neuronal. *Rev Neurol* 1998;27:246-58.

15. Richman DP, Stewart RM, Hutchinson JW, Caziness VS. Mechanical model of brain convolutional development. *Science* 1975;189:18-21.
16. Ruggieri P M, Najm I, Bronen R, Campos M, Cendes F, Duncan J S, et al. Neuroimaging of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62(suppl 3):27-9.
17. Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990;323:1468-1474.
18. Semah F, Picot MC, Adam MD, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
19. Taylor DC, Falconer MA. Focal cortical dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34:369-87.

Endereço para correspondência:

Murilo S. Meneses
Rua Jeremias Maciel Perretto, 300 – Ecoville
CEP 80210-310, Curitiba, PR, Brasil
Fone: (41) 3028-8545
E-mail: www.inc-neuro.com.br