



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

JOÃO PEDRO SILVA LIMA PATROCÍNIO

***DISPLASIA CORTICAL FOCAL E EPILEPSIA:
COMPARAÇÃO DE EEG INTERICTAL E ICTAL COM A
LOCALIZAÇÃO DA LESÃO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR. FRANCISCO SALES

PROFESSORA DOUTORA ISABEL SANTANA

MARÇO/2012

Título: Displasia cortical focal e epilepsia: comparação de EEG interictal e ictal com a localização da lesão

Autor: João Pedro Silva Lima Patrocínio

Investigadores: João Patrocínio¹, Francisco Sales², Isabel Santana²

Endereço: Largo de s. João nº8, 6320-441 Sabugal

Nº telemóvel- 967802847

jotasbg@hotmail.com

Palavras-chave: RMN, EEG, Displasia cortical focal, Malformações do desenvolvimento cortical, Epilepsia refratária à medicação, Cirurgia de epilepsia.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Hospitais da Universidade de Coimbra – Serviço de Neurologia

*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra
para cumprimento dos requisitos necessários para obtenção
do grau de Mestre de Medicina sob
orientação científica do Dr. Francisco Sales
e co-orientação da Professora Doutora Isabel Santana.*

Índice

<i>Lista de Acrónimos</i>	5
<i>Resumo</i>	6
<i>Abstract</i>	8
<i>Introdução</i>	10
<i>Métodos:</i>	13
<i>Resultados</i>	15
<i>Discussão</i>	19
<i>Agradecimentos</i>	25
<i>Bibliografia</i>	27

Lista de Acrónimos

DCF/FCD- Displasia cortical focal

EEG- Eletroencefalograma

HUC- Hospitais da Universidade de Coimbra

IED's- Descargas interictais epileptiformes

MDC- Malformações do desenvolvimento cortical

RMN/MRI- Ressonância magnética nuclear

UMES- Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono

Resumo

Introdução

As displasias corticais focais (DCF) são regiões localizadas de malformações do desenvolvimento cortical, sendo uma das causas mais comuns de epilepsia refratária à medicação. A maioria dos trabalhos existentes do gênero tem amostras muito heterogêneas, incluindo diversos tipos de malformação do desenvolvimento cortical ou mesmo outras lesões documentadas por ressonância magnética nuclear (RMN) e, genericamente, restringem-se a doentes submetidos a cirurgia de epilepsia.

Neste trabalho avaliámos a atividade interictal e ictal de indivíduos com DCF em regiões específicas, não obrigatoriamente candidatos a cirurgia, e investigámos a relação das variáveis eletroencefalográficas com a localização da lesão.

Metodologia

Analisámos uma série de 20 doentes referenciados aos HUC por epilepsia refratária à medicação, com DCF documentada por RMN a 1.5T e Monitorização Vídeo-EEG com registo de pelo menos três crises.

Classificámos os doentes quanto à localização da DCF em frontais, temporais, centrais e parieto-occipitais.

Classificámos a atividade interictal e ictal quanto ao seu padrão de distribuição pelos eléctrodos de superfície em localizada, lateralizada, bilateral e generalizada.

Comparámos o padrão de distribuição da atividade interictal e ictal, e a concordância entre ambas, quanto à localização da lesão.

Resultados

Obtivemos um grupo constituído por oito (40%) indivíduos com DCF frontal, seis (30%) com temporal, quatro (20%) com parieto-occipital e dois (10%) com central.

A atividade interictal tinha um padrão localizado em 45% (n= 9) dos doentes, com as lesões temporais a apresentarem padrão localizado em 66,7% (n= 4) dos indivíduos.

A atividade ictal tinha um padrão localizado em 75% (n= 15) dos doentes. Todas as diferentes localizações de DCF apresentaram comportamento mais localizado na atividade ictal, com destaque para as parieto-occipitais e temporais.

A concordância entre a atividade interictal e ictal foi registada em 55% (n= 11) dos indivíduos; oito dos nove doentes com padrão interictal localizado eram concordantes no registo ictal. Mais uma vez, foram as lesões temporais com 66,7% (n= 4) dos indivíduos, as mais concordantes.

Conclusões

Nesta população de doentes com DCF a atividade ictal inicial baseada em registos EEG de superfície, mostrou maior grau de concordância com a área lesional, quando comparada com os registos interictais, mostrando maior relevância para a identificação da zona epileptogénica. Por outro lado, um registo interictal localizado foi preditivo de um registo ictal localizado, concordante com a área lesional.

Palavras-chave: RMN, EEG, Displasia cortical focal, Malformações do desenvolvimento cortical, Epilepsia refratária à medicação, Cirurgia de epilepsia.

Abstract

Purpose

Focal cortical dysplasias (FCD) are localized malformations of the cortical development and are one of the most common causes of medically refractory epilepsy. The interictal and ictal activity of a series of individuals with FCD were studied, testing concordance between both activities, and their relation with the lesion site.

Most available studies address the findings in individuals with any type of cortical development malformations or other MRI documented lesions, or only patients submitted to epilepsy surgery.

Methods

We analyzed a series of 20 patients referred to the HUC with medically refractory epilepsy, with documented FCD in MRI 1.5T and Video-EEG monitoring with at least three seizures recorded.

In what concerns DCF location, patients were categorized as frontal, temporal, central or parieto-occipital.

Interictal and ictal activity were classified by their distribution pattern on the scalp electrodes as localized, lateralized, bilateral and generalized.

The interictal and ictal distribution pattern were compared, as well as the concordance between them regarding the lesion site.

Key findings

We obtained a group consisting of 40% (n= 8) frontal, 30% (n= 6) temporal, 20% (n= 4) parieto-occipital and 10% (n=2) central FCD.

Interictal activity exhibited a localized pattern in 45% (n= 9) of the patients, with 66,7% (n= 4) of temporal lesions displaying a localized pattern.

Ictal activity exhibited a localized pattern in 75% (n= 15) of the patients. In all the different FCD localizations, a more localized pattern was recorded in ictal activity, especially the parietal-occipital and temporal regions.

Concordance between interictal and ictal activity was recorded in 55% (n= 11) of the cases; eight in nine patients presenting localized interictal pattern were concordant with the ictal records. Once again, temporal lesions, presenting 66,7% (n= 4) of individuals, were the most concordant.

Significance

In this population of patients with FCD, ictal activity based on scalp EEG's recordings showed a higher concordance with the lesion site when compared with the interictal records, showing a greater relevance in the identification of the epileptogenic zone. However, a localized interictal pattern was predictive of a localized ictal pattern, concordant with the lesion site.

Key-words: MRI, EEG, Focal cortical dysplasia, Malformations of cortical development, Medically refractory epilepsy, Epilepsy surgery

Introdução

As malformações do desenvolvimento cortical (MDC) representam um vasto grupo de entidades resultantes de anomalias na proliferação e diferenciação neuronal e glial, na migração neuronal para a zona cortical ou nos estágios finais de organização intracortical (Barkovich et al., 1996; Palmmini, 2011).

Nas últimas décadas, muito mudou na forma como olhamos e entendemos as MDC's. Com a melhoria e maior utilização de técnicas imagiológicas para o seu diagnóstico, particularmente da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), aliada a anos de investigação clínica, estas alcançaram uma posição de relevo como uma importante causa de epilepsia (Widdess-Walsh et al., 2006; Salamon et al., 2008). Mas, apesar de constituírem um grupo etiológico *major* de epilepsia, um subgrupo destas denominado de displasias corticais focais (DCF's), primeiramente identificadas e descritas por Taylor et al. (1971) e definidas como MDC's circunscritas (Palmmini et al., 2004; Bast et al., 2006), mereceu redobrada atenção pela comunidade científica, pois são responsáveis pela vasta maioria de epilepsia refratária à medicação (Palmmini, 2011). Contudo, devido à criteriosa seleção de casos a estudar, diferentes métodos aplicados no diagnóstico, doentes com anomalias muito frustrantes e limitadas com alterações clínicas benignas, a sua verdadeira prevalência é desconhecida. Em séries de doentes submetidos a cirurgia de epilepsia, a DCF foi encontrada em 20 a 25% de indivíduos adultos (Tassi et al., 2002; Bast et al., 2006; Fauser et al., 2006; Krsek et al., 2008), enquanto que em crianças foi encontrada em cerca de 50%, sendo assim, a mais importante causa de epilepsia refratária à medicação nestas últimas (Hildebrandt et al., 2005; Krsek et al., 2008).

A epileptogénese intrínseca do tecido cortical displástico presente nas DCF's foi primeiramente descrita por Palmieri et al. (1995), e corroborada por registos eletroencefalográficos e pelos resultados da cirurgia de epilepsia. A patofisiologia deste potencial epileptogénico é complexa e ainda mal compreendida, tendo surgido na última década inúmeros estudos que apontam para uma combinação de um desarranjo laminar, alterações da morfologia celular e uma conectividade sináptica anormal resultante das alterações citoarquitecturais próprias da DCF, acompanhadas de alterações específicas dos canais iónicos e da expressão dos recetores de neurotransmissores (Crino, 2009).

O diagnóstico presumível de DCF é dado pela realização de um exame imagiológico, a RMN, enquanto que o diagnóstico definitivo só é possível através do exame histopatológico da peça excisada, em doentes submetidos a cirurgia de epilepsia. Para uma correta realização e visualização da RMN, é fulcral o estudo eletroencefalográfico que nos dirija para a provável zona epileptogénica na avaliação destes doentes (Colombo et al., 2009). A correcta definição da zona epileptogénica e concordância com a anomalia anatómica visível na RMN, reveste-se ainda de maior importância, se considerarmos que a sua completa ressecção na cirurgia de epilepsia é o mais importante fator de prognóstico para o sucesso desta, e consequentemente, para a ausência de crises nestes doentes (Tripathi et al., 2008; Krsek et al., 2009; Kim et al., 2009; Rowland et al., 2012).

Nem sempre esta concordância entre os achados na RMN e a localização da zona epileptogénica no EEG existe (Blumcke et al.). É geralmente aceite que a zona irritativa (região cortical que gera as descargas epileptiformes interictais) e a distribuição ictal superficial tendem a ser maiores do que a área cortical onde a crise tem origem (Najm et al., 2007; Guerrini and Barba, 2010), e também que a atividade interictal epileptiforme dá

informações mais exatas sobre a localização da zona epileptogénica do que a ictal. Isto pode dever-se ao facto de que quando uma crise é detetada pelos eléctrodos de superfície, muitas vezes esta já se propagou de maneira a que o início da atividade ictal deixa de ser visível no EEG (Foldvary et al., 2001; Remi et al., 2011).

A maioria dos trabalhos publicados na área referem-se somente a doentes submetidos a cirurgia, e/ou abrangem todos os tipos de lesão e displasia cortical (Foldvary et al., 2001; Jiang et al., 2010; Remi et al., 2011). Assim, este trabalho foca-se especificamente em doentes com DCF diagnosticada por RMN, categorizados em quatro localizações distintas, independentemente se foram submetidos ou não a cirurgia de epilepsia, dando o seu contributo para um melhor entendimento da sua tradução eletroencefalográfica.

Como objectivos específicos, propusemo-nos investigar:

- A concordância entre o comportamento interictal e ictal de cada indivíduo, e possível relação com o local da lesão;
- Associação entre o comportamento interictal e o local da lesão;
- Associação entre o comportamento ictal e o local da lesão.

Métodos

População:

Analisámos uma série de 20 doentes referenciados ao serviço de Neurologia II/Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono (UMES) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre 2000-2010 que cumpriam os seguintes critérios de inclusão:

- a) epilepsia refratária à medicação;
- b) RMN a 1.5T realizada, com critérios imagiológicos de DCF (Colombo et al 2009; Blumke et al 2011).
- c) registo de três crises em vídeo-EEG.

O historial clínico dos doentes foi cuidadosamente analisado, com especial atenção à história familiar de epilepsia, antecedentes pessoais relevantes (risco de dano cerebral no período pré e perinatal; desenvolvimento motor, cognitivo e da linguagem), idade de início dos sintomas de epilepsia, tipo de crises e sua semiologia, terapêutica efetuada para controlo da epilepsia.

De salientar que os doentes foram discutidos por uma equipa multidisciplinar que inclui médicos neurologistas, neurofisiologistas, neurocirurgiões, neuropsicólogos, neuropediatras, neurorradiologistas e anestesistas em reuniões de serviço da UMES.

Estudo de Imagem:

As RMN foram realizadas a 1.5 Tesla, obtendo-se imagens intermédias spin-eco axiais, coronais e T2-weighted (espessura do corte: 5-7 mm), imagens sagitais T1 weighted (espessura do corte: 4-7 mm) e imagens coronais T1-weighted com spin-eco ou IR (espessura do corte: 4-7 mm) perpendiculares ao maior eixo temporal, com sequências FLAIR e aquisição 3D. Todas as imagens foram separadamente avaliadas por dois neurorradiologistas

(O.B. e E.M.), com larga experiência na visualização de malformações do desenvolvimento cortical. Distribuímos os doentes por quatro categorias consoante a localização da sua lesão em: frontal, temporal, central e parieto-occipital.

Estudo Neurofisiológico:

Todos os doentes foram submetidos a monitorização Vídeo-EEG contínua durante cinco a sete dias, em estado de vigília e de sono, de acordo com o Sistema Internacional 10-20, e em alguns casos 10-10 para colocação dos elétrodos, por equipamento de EEG computadorizado (Micromed®). Estes foram analisados por técnicos de EEG e revistos por um neurofisiologista (F.S.), tendo sido classificados em interictal e ictal. A atividade interictal foi analisada num período basal de aproximadamente três horas de duração. A atividade ictal foi estudada através da análise das três primeiras crises registadas, durante os primeiros 15 segundos de cada registo ictal. Ambas foram classificadas consoante a sua distribuição em quatro categorias: localizada (focal ou regional), se registada apenas em elétrodos da mesma região; lateralizada, se presente apenas no hemisfério cerebral lesado mas distribuída por mais de uma região; bilateral, se presente nos dois hemisférios cerebrais em uma ou duas regiões; generalizadas se presentes nos dois hemisférios de forma dispersa.

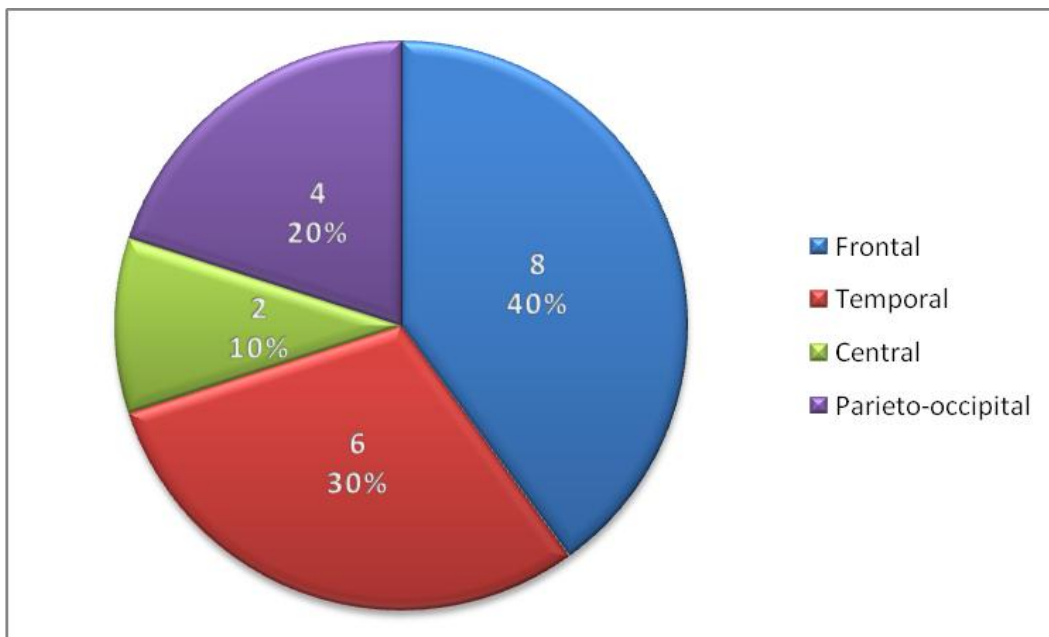
Estudo estatístico:

Os dados dos quatro grupos de doentes foram tratados utilizando o software IBM SPSS Statistics 20 e Microsoft Excel 2010. Devido ao carácter preliminar do estudo e ao tamanho reduzido dos grupos a comparar, não foi avaliada a significância estatística das diferenças observadas, as quais deverão ser valorizadas como indicadores de tendências a explorar em investigações futuras.

Resultados

Foi analisado um grupo de 20 indivíduos que cumpria os critérios de inclusão acima definidos e classificámo-los quanto à localização da DCF (Figura 1). Dentro deste grupo, 5 elementos apresentavam também heterotopias.

Fig.1 – distribuição da população estudada quanto à região da lesão baseada na RM



A idade média dos indivíduos incluídos à data da investigação era de 31,1 anos (mínimo 10 anos e máximo de 67 anos), a média da data de início da epilepsia era de 8,16 anos (mínimo 0,08 anos e máximo de 26 anos).

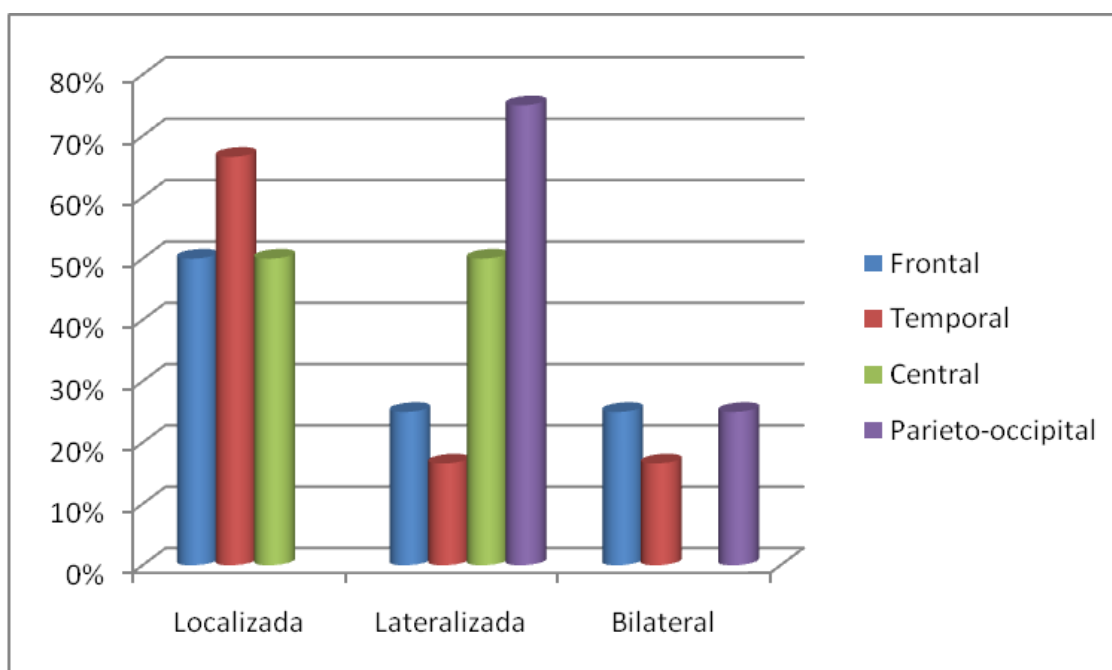
Na tabela I apresentamos o número de indivíduos de acordo com a distribuição da atividade epileptiforme interictal nas suas respetivas categorias, e com a localização da lesão. Na figura 2 apresentamos um gráfico que compara a proporção de indivíduos categorizados em região consoante a localização da DCF, em cada padrão interictal.

Tabela I – Atividade interictal por região da DCF*

EEG interictal	Localizada	Lateralizada	Bilateral	Generalizada	Total
Frontal	4 (50)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	8 (40)
Temporal	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	6 (30)
Central	1 (50)	1 (50)		0 (0)	2 (10)
Parieto-occipital		3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (20)
Total	9 (45)	7 (35)	4 (20)	0 (0)	20 (100)

*está indicado o número de indivíduos que pertence a cada categoria. Os valores são dados como n(%)

Figura 2 – distribuição interictal de acordo com a localização das lesões



Quanto à atividade ictal, apresentamos na tabela II a distribuição dos indivíduos de acordo com a distribuição da atividade epileptiforme interictal nas suas respectivas categorias, e com a localização da lesão.

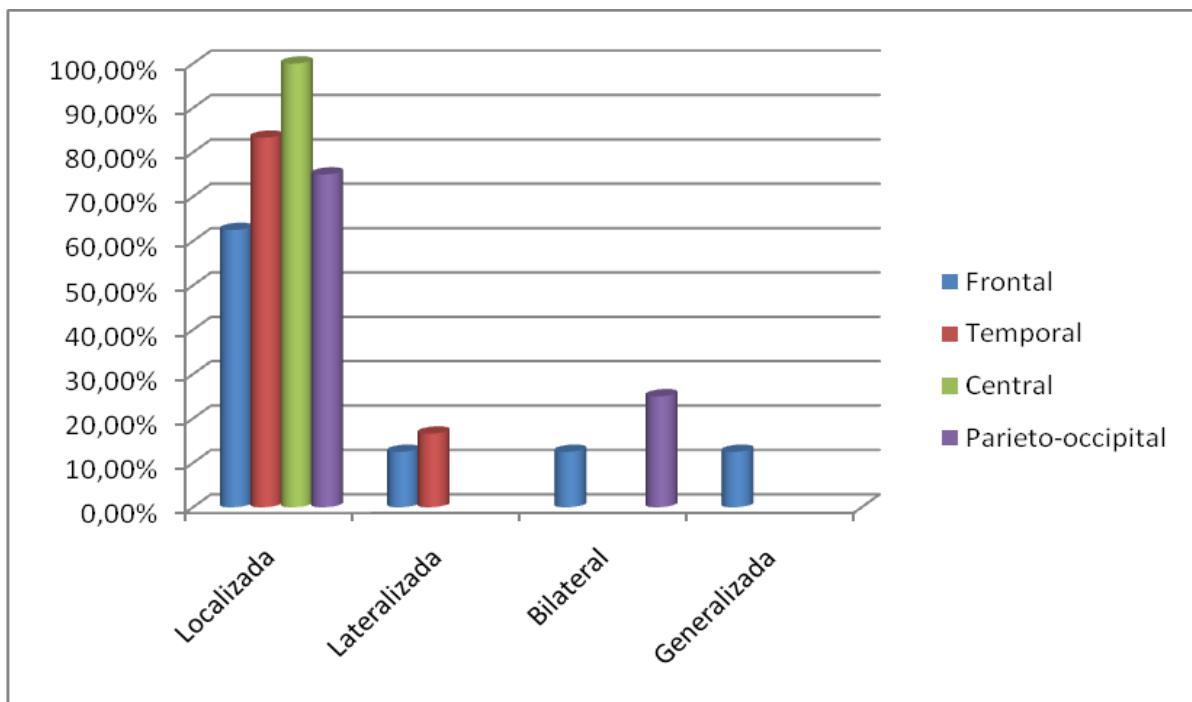
Na figura 3 apresentamos um gráfico que compara a proporção de indivíduos categorizados em região consoante a localização da DCF, em cada padrão ictal.

Tabela II - Atividade ictal por região onde está localizada a DCF*

EEG ictal	Localizada	Lateralizada	Bilateral	Generalizada	Total
Frontal	5 (62,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	8 (40)
Temporal	5 (83,3)	1 (16,7)			6 (30)
Central	2 (100)				2 (10)
Parieto-occipital	3 (75)		1 (25)		4 (20)
Total	15 (75)	2 (10)	2 (10)	1 (5)	20 (100)

*está indicado o número de indivíduos que pertence a cada categoria. Os valores são dados como n(%)

Fig.3 – distribuição ictal de acordo com a localização das lesões



Na tabela III apresentamos a comparação entre o comportamento interictal e ictal de cada indivíduo em função da localização da lesão.

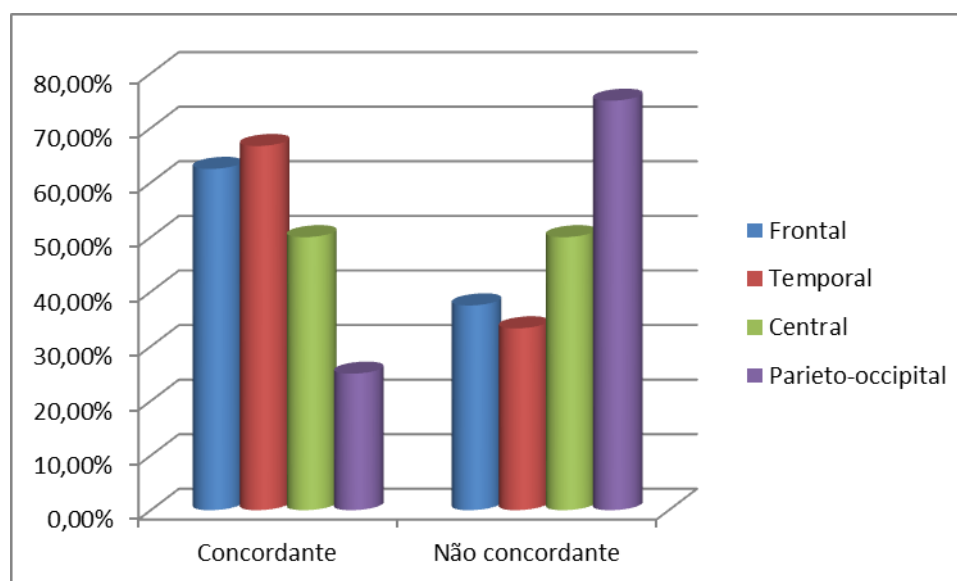
Tabela III- Distribuição dos indivíduos consoante o padrão Interictal-Ictal*

Concordância					
EEG interictal - ictal	Frontal	Temporal	Central	Parieto-occipital	Total
Localizado - Localizado	3	4	1		8 (40)
Lateralizado -Lateralizado	1				1 (5)
Bilateral-Bilateral	1			1	2 (10)
Lateralizado - Localizado	1	1	1	3	6 (30)
Bilateral - Localizado	1				1 (5)
Bilateral - Lateralizado		1			1 (5)
Localizado - Generalizado	1				1 (5)
Total	8 (40)	6 (30)	2 (10)	4 (20)	20 (100)

*São dados o número de indivíduos pertencentes a cada categoria. Os valores são dados na forma n(%)

Na figura 4 apresentamos um gráfico comparativo entre as várias regiões, da concordância ou não concordância do comportamento ictal e interictal.

Fig.4 – Comparação da concordância dos EEG's ictal e interictal quanto à localização da lesão



Discussão

Apesar da dificuldade em encontrar doentes que cumprissem todos os critérios de inclusão, obtivemos um grupo bastante homogêneo de doentes com DCF, no qual apenas cinco apresentavam outras alterações estruturais concomitantes. Apesar de algumas limitações metodológicas e outras relacionadas com a amostra, a que faremos referência, os resultados obtidos parecem-nos congruentes e indicativos de tendências a valorizar em investigações futuras.

Neste grupo de 20 indivíduos obtivemos uma média de idade para o início da epilepsia de 8,16 anos (mínimo 1 mês, máximo 26 anos), o que vai de encontro ao pressuposto do início dos sintomas ainda na infância na maioria dos doentes com DCF. Comparando com outros estudos que analisaram séries semelhantes, encontramos alguns em que a média para os primeiros sintomas é mais baixa, variando dos dois aos cinco anos de idade (Montenegro et al., 2007; Krsek et al., 2008), mas também um outro estudo que numa série de 49 indivíduos apresenta uma média de sete a 8 anos de idade (Colombo et al., 2003). Esta variação inter-estudos pode-se dever a um conjunto de fatores, destacando-se os condicionalismos assistenciais desde identificação dos casos a nível dos cuidados primários, até uma eventual referenciação a centros diferenciados de estudo de epilepsias refratárias. De referir ainda que existem casos documentados em que a epilepsia associada a DCF teve uma manifestação tardia, por volta dos 60 anos de idade (Fauser et al., 2006).

Observou-se uma forte tendência para a atividade interictal estar confinada ao hemisfério lesado em 80% (n=16) dos indivíduos, sendo que 45% (n=9) apresentaram atividade localizada.

Comparando a atividade interictal com a região onde se situa a lesão, foi nas DCF's situadas no lobo temporal que observámos a maior concordância entre estas, com 66,7% (n= 4) dos indivíduos com atividade localizada. Isto vai de encontro a outros estudos anteriormente publicados, demonstrando um comportamento idêntico entre lesões de topografia temporal (Jiang et al., 2010; Remi et al., 2011). Seguidamente às lesões temporais surgem as lesões frontais com 50% (n=4) dos indivíduos com atividade localizada, as lesões centrais com 50% (n=1) e por último as lesões parieto-occipitais, que numa população de quatro indivíduos nenhum apresentava atividade localizada.

Estes dados vêm corroborar o que tem sido publicado acerca das lesões extratemporais, sobretudo na topografia occipital, em que o EEG interictal podendo ser anormal, pode no entanto mostrar alterações extra-occipitais e, assim, afastar o analista de um possível foco occipital (Taylor et al., 2003). Achados comuns incluem atividade temporal posterior e uma distribuição difusa pelo hemisfério ou mesmo bilateralmente (Ludwig et al., 1976; Williamson et al., 1992; Taylor et al., 2003).

Relativamente aos padrões de atividade ictal, a identificação de um padrão localizado foi o mais frequente, tendo sido encontrado em 75% (n=15) dos doentes. A atividade ictal estava lateralizada ao hemisfério lesado em 85% (n=17) dos doentes.

Comparando com a atividade interictal temos um valor muito aproximado relativamente à atividade confinada ao hemisfério, mas observa-se um maior número de indivíduos com atividade ictal confinada à região da lesão (75%) do que na atividade interictal (45%), sendo de realçar também que todas as regiões, sem exceção, apresentaram um aumento deste padrão (Fig.3). A região central com 100% (n=2) dos indivíduos a registarem atividade localizada,

foi a que apresentou maior concordância com o local da lesão, seguida pela região temporal com 83,3% (n=5), e especial destaque também para a região parieto-occipital com 75% (n=3) dos indivíduos, o que não é congruente com a atividade interictal em que nenhum apresentou atividade localizada. Por último surge a região frontal com valores aproximados às restantes - 62,5% (n=5).

Neste estudo a atividade ictal foi mais concordante com a localização da lesão do que a atividade interictal, mas por outro lado uma distribuição mais localizada da atividade interictal foi preditiva de um padrão ictal também localizado. Apesar disso, encontramos alguns estudos que referem que em doentes com DCF, o EEG de superfície revela uma grande dispersão da atividade epileptiforme interictal, o que torna mais difícil uma correlação com as áreas de início ictal e consequentemente com a identificação da zona epileptogénica (Diaz et al., 2008). Um outro estudo mostra que numa população de 100 doentes com DCF, apenas 51 apresentavam atividade interictal localizada ou lateralizada (Sisodiya, 2000). Ambos os estudos não mostram a comparação com a atividade ictal.

Quanto aos indivíduos que apresentaram atividade ictal dispersa em outras regiões, representam apenas 25% (n=5) da população.

Nesta amostra e para a globalidade das diferentes topografias, mais de 60% dos indivíduos apresentaram crises com início nas áreas lesionais identificadas por RMN. De referir que nenhuma atividade quer interictal, quer ictal, foi registada exclusivamente no hemisfério contralateral à lesão.

Também se dá conta de uma diferença da localização da atividade interictal e ictal consoante a localização da lesão, estando em linha com estudos prévios (Remi et al., 2011).

Analisando os dados da concordância entre a actividade interictal e ictal, observamos que a maioria dos indivíduos, 55% (n=11), apresenta comportamentos semelhantes destas. De realçar que em apenas num caso, representativo de 5% da população, se observou uma generalização da actividade ictal, sendo também o único indivíduo com actividade interictal localizada não concordante com a ictal, ou seja, dos 9 indivíduos que apresentaram actividade interictal localizada, 8 destes apresentaram actividade ictal concordante, o que nos leva a concluir que quando a actividade interictal é localizada, muito provavelmente é concordante com o local da DCF. Isto pode reforçar a importância do EEG interictal quando não se tenha conseguido registar nenhum período ictal.

A região temporal é mais uma vez a que apresenta uma maior concordância de comportamento da actividade interictal e ictal com 66,7% (n=4) dos indivíduos com padrões semelhantes das duas.

Alguns trabalhos publicados, sobretudo sobre epilepsia temporal, mostraram grande sucesso em eleger doentes para cirurgia de epilepsia sem utilização de métodos de diagnóstico invasivos, dando particular importância à concordância entre o EEG ictal e interictal e localização da lesão na RMN (Thadani et al., 1995; Kilpatrick et al., 1997; Uijl et al., 2008). Assim, os objetivos que este trabalho se propôs relacionar, vistos de uma forma global, comparados e tidos em conta com outros estudos, mostram grande importância para uma correcta localização da zona epileptogénica e do peso relativo da actividade interictal (áreas “irritativas”) versus áreas ictais e finalmente das áreas lesionais.

O trabalho apresenta algumas limitações e possíveis fatores de enviesamento dos resultados, a saber:

- Em primeiro lugar o número reduzido de casos analisados com as inerentes limitações de análise estatística.
- Não se fez uma análise exaustiva do EEG interictal, tendo apenas sido considerado para análise trechos basais correspondentes a um período total não superior a 3 horas. Contudo, metodologias semelhantes, que evitem a análise completa dos registos interictais, têm sido igualmente adoptadas por outros autores, dado o longo tempo dispendido numa avaliação completa e a escassez de meios humanos especializados neste tipo de análises.
- Nos registos de EEG ictal consideraram-se as primeiras três crises, pelo que não se pode excluir que possam ter ocorrido crises posteriores com topografia diferente.
- Como referimos, o estudo de imagem foi efectuado em RMN 1,5T pelo que teremos de admitir que algumas lesões mais subtis só detectáveis em RMN 3T, possam ter passado despercebidas, existindo ainda a possibilidade da extensão de algumas lesões apresentarem maiores dimensões, visíveis nessa capacidade de resolução.
- Não foi analisada a eventual influência de outras lesões e/ou patologias adjacentes.
- A classificação histopatológica de cada displasia não é considerada, pois vários doentes da amostra não foram submetidos a cirurgia. Existem vários estudos que mostram que a funcionalidade e epileptogenicidade do tecido displástico, e consequentemente a sua apresentação electroclínica são influenciados por esta (Tassi et al., 2002; Fauser et al., 2006; Krsek et al., 2008; Guerrini and Barba, 2010).
- Apenas as DCF em epilepsias refratárias à medicação são consideradas. Esta crítica é comum a todos os trabalhos na área. O diagnóstico de DCF em epilepsias não refratárias é invulgar, o que leva a que todo o conhecimento acerca das DCF seja devido às primeiras.

Consideramos que esta é uma investigação preliminar, que deverá ser continuada de forma a tornar a amostra mais robusta, e com estudo de imagem (RMN) de maior resolução. Seria também interessante considerar, no futuro, o impacto prático destes resultados no tratamento e evolução da epilepsia, investigando numa série cirúrgica se os indivíduos com uma maior concordância ictal e interictal pré-cirúrgica, apresentariam maior sucesso em termos de prognóstico pós-cirúrgico.

Agradecimentos

A todo o pessoal médico, de enfermagem e auxiliar do serviço de Neurologia, com especial atenção para o pessoal da UMES, que direta ou indiretamente através do registo cuidadoso das observações dos doentes, permitiram possível este trabalho mesmo temporalmente distanciados deste.

Ao Dr. Francisco Sales, mentor deste projeto, incansável no apoio durante esta longa caminhada, e infinito na paciência para atender e esclarecer todas as minhas dúvidas. Obrigado por me ter sempre recebido, por vezes sem “hora marcada”, sempre com simpatia e amabilidade. Um especial agradecimento pela oportunidade de realizar um trabalho numa área que me fascina particularmente.

À Professora Doutora Isabel Santana pela sabedoria que “emprestou” a este trabalho, tornando-o melhor, pela preciosa revisão deste, e também pela sua amabilidade, disponibilidade e prontidão.

Ao Dr. Egídio Machado e Dra. Olga Brito pela avaliação e interpretação rigorosa das RMN, só possível através de uma grande experiência e conhecimento do tema.

Aos meus queridos amigos e colegas Mestre Alda Martins e Dr. Tiago Sá pela inestimável ajuda e pelas horas perdidas no auxílio à análise estatística dos dados.

Aos técnicos de EEG Dr. Francisco Lobo, Dr.^a Clotilde Martins, Dr.^a Ana Pereira, Dr.^a Sónia Miranda, Dr.^a Gabi Rodrigues e Dr.^a Andreia Costa, que analisaram e reveram os registos

eletroencefalográficos destes doentes, sacrificando preciosas horas fora do seu horário de trabalho.

À Dr.^a Conceição Bento pela simpatia e amabilidade em me prestar apoio sempre que necessitei.

Bibliografia

- BARKOVICH, A. J., KUZNIECKY, R. I., DOBYNS, W. B., JACKSON, G. D., BECKER, L. E. & EVRARD, P. (1996) A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*, 27: 59-63.
- BAST, T., RAMANTANI, G., SEITZ, A. & RATING, D. (2006) Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand*, 113: 72-81.
- BLUMCKE, I., THOM, M., ARONICA, E., ARMSTRONG, D. D., VINTERS, H. V., PALMINI, A., JACQUES, T. S., AVANZINI, G., BARKOVICH, A. J., BATTAGLIA, G., BECKER, A., CEPEDA, C., CENDES, F., COLOMBO, N., CRINO, P., CROSS, J. H., DELALANDE, O., DUBEAU, F., DUNCAN, J., GUERRINI, R., KAHANE, P., MATHERN, G., NAJM, I., OZKARA, C., RAYBAUD, C., REPRESA, A., ROPER, S. N., SALAMON, N., SCHULZE-BONHAGE, A., TASSI, L., VEZZANI, A. & SPREAFICO, R. (2011) The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 52: 158-74.
- COLOMBO, N., SALAMON, N., RAYBAUD, C., OZKARA, C. & BARKOVICH, A. J. (2009) Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*, 11: 194-205.
- COLOMBO, N., TASSI, L., GALLI, C., CITTERIO, A., LO RUSSO, G., SCIALFA, G. & SPREAFICO, R. (2003) Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24: 724-33.
- CRINO, P. B. (2009) Focal brain malformations: seizures, signaling, sequencing. *Epilepsia*, 50 Suppl 9: 3-8.
- DIAZ, R. J., SHERMAN, E. M. & HADER, W. J. (2008). Surgical treatment of intractable epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *Neurosurg Focus*, 25: E6.
- FAUSER, S., HUPPERTZ, H. J., BAST, T., STROBL, K., PANTAZIS, G., ALTENMUELLER, D. M., FEIL, B., RONA, S., KURTH, C., RATING, D., KORINTHENBERG, R., STEINHOFF, B. J., VOLK, B. & SCHULZE-BONHAGE, A. (2006) Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*, 129: 1907-16.
- FOLDVARY, N., KLEM, G., HAMMEL, J., BINGAMAN, W., NAJM, I. & LUDERS, H. (2001) The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 57: 2022-8.
- GUERRINI, R. & BARBA, C. (2010) Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional organization. *J Clin Neurophysiol*, 27: 372-9.
- HILDEBRANDT, M., PIEPER, T., WINKLER, P., KOLODZIEJCZYK, D., HOLTHAUSEN, H. & BLUMCKE, I. (2005) Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol*, 110: 1-11.
- JIANG, Y. J., ANG, L. C. & BLUME, W. T. (2010) Extent of EEG epileptiform pattern distribution in "focal" cortical dysplasia. *J Clin Neurophysiol*, 27: 309-11.
- KILPATRICK, C., COOK, M., KAYE, A., MURPHY, M. & MATKOVIC, Z. (1997) Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63: 327-33.
- KIM, D. W., LEE, S. K., CHU, K., PARK, K. I., LEE, S. Y., LEE, C. H., CHUNG, C. K., CHOE, G. & KIM, J. Y. (2009) Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*, 72: 211-6.
- KRSEK, P., MATON, B., JAYAKAR, P., DEAN, P., KORMAN, B., REY, G., DUNOYER, C., PACHECO-JACOME, E., MORRISON, G., RAGHEB, J., VINTERS, H. V., RESNICK, T. & DUCHOWNY, M. (2009) Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*, 72: 217-23.
- KRSEK, P., MATON, B., KORMAN, B., PACHECO-JACOME, E., JAYAKAR, P., DUNOYER, C., REY, G., MORRISON, G., RAGHEB, J., VINTERS, H. V., RESNICK, T. & DUCHOWNY, M. (2008) Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*, 63: 758-69.

- LUDWIG, B. I., MARSAN, C. A. & VAN BUREN, J. (1976) Depth and direct cortical recording in seizure disorders of extratemporal origin. *Neurology*, 26: 1085-99.
- MONTENEGRO, M. A., CENDES, F., LOPES-CENDES, I., GUERREIRO, C. A., LI, L. M. & GUERREIRO, M. M. (2007) The clinical spectrum of malformations of cortical development. *Arq Neuropsiquiatr*, 65: 196-201.
- NAJM, I. M., TILELLI, C. Q. & OGHAKIAN, R. (2007) Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models. *Epilepsia*, 48 Suppl 2: 21-32.
- PALMINI, A. (2011) Revising the classification of focal cortical dysplasias. *Epilepsia*, 52: 188-90.
- PALMINI, A., GAMBARDELLA, A., ANDERMANN, F., DUBEAU, F., DA COSTA, J. C., OLIVIER, A., TAMPIERI, D., GLOOR, P., QUESNEY, F., ANDERMANN, E. & ET AL. (1995) Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*, 37: 476-87.
- PALMINI, A., NAJM, I., AVANZINI, G., BABB, T., GUERRINI, R., FOLDVARY-SCHAEFER, N., JACKSON, G., LUDERS, H. O., PRAYSON, R., SPREAFICO, R. & VINTERS, H. V. (2004) Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 62: S2-8.
- REMI, J., VOLLMAR, C., DE MARINIS, A., HEINLIN, J., PERAUD, A. & NOACHTAR, S. (2011) Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. *Neurology*, 77: 1383-90.
- ROWLAND, N. C., ENLOT, D. J., CAGE, T. A., SUGHRUE, M. E., BARBARO, N. M. & CHANG, E. F. (2012) A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*.
- SALAMON, N., KUNG, J., SHAW, S. J., KOO, J., KOH, S., WU, J. Y., LERNER, J. T., SANKAR, R., SHIELDS, W. D., ENGEL, J., JR., FRIED, I., MIYATA, H., YONG, W. H., VINTERS, H. V. & MATHERN, G. W. (2008) FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*, 71: 1594-601.
- SISODIYA, S. M. (2000) Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain*, 123 (Pt 6), 1075-91.
- TASSI, L., COLOMBO, N., GARBELLI, R., FRANCIONE, S., LO RUSSO, G., MAI, R., CARDINALE, F., COSSU, M., FERRARIO, A., GALLI, C., BRAMERIO, M., CITTERIO, A. & SPREAFICO, R. (2002) Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 125: 1719-32.
- TAYLOR, D. C., FALCONER, M. A., BRUTON, C. J. & CORSELLIS, J. A. (1971) Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 34: 369-87.
- TAYLOR, I., SCHEFFER, I. E. & BERKOVIC, S. F. (2003) Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*, 126: 753-69.
- THADANI, V. M., WILLIAMSON, P. D., BERGER, R., SPENCER, S. S., SPENCER, D. D., NOVELLY, R. A., SASS, K. J., KIM, J. H. & MATTSON, R. H. (1995) Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. *Epilepsia*, 36: 7-15.
- TRIPATHI, M., SINGH, M. S., PADMA, M. V., GAIKWAD, S., BAL, C. S., TRIPATHI, M., SARKAR, C., GUPTA, A., SHUKLA, G., SINGH, V. P., JAIN, S., SHARMA, B. S. & CHANDRA, P. S. (2008) Surgical outcome of cortical dysplasias presenting with chronic intractable epilepsy: a 10-year experience. *Neurol India*, 56: 138-43.
- UIJL, S. G., LEIJTEN, F. S., ARENDS, J. B., PARRA, J., VAN HUFFELEN, A. C. & MOONS, K. G. (2008) Decision-making in temporal lobe epilepsy surgery: the contribution of basic non-invasive tests. *Seizure*, 17: 364-73.
- WIDDESS-WALSH, P., DIEHL, B. & NAJM, I. (2006) Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *J Neuroimaging*, 16: 185-96.
- WILLIAMSON, P. D., THADANI, V. M., DARCEY, T. M., SPENCER, D. D., SPENCER, S. S. & MATTSON, R. H. (1992) Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol*, 31: 3-13.