

Displasia Cortical Focal, Aspectos Neurofisiológicos, Imaginológicos e Histológicos

Daiane Piccolotto Carvalho Camargo^a, André Palmira^a, Eliseu Paglioli^a, Carolina Torres^a,
William Alves^a, Lucas Schilling^b, Vinícios Duval da Silva^c, Albert Becker^d,
Rosany Piccolotto Carvalho^e, Jaderson Costa da Costa^a

Faculdade de Medicina – Hospital São Lucas da PUCRS

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. **Objetivo:** Fazer uma revisão sucinta dos principais aspectos imaginológicos, histológicos e neurofisiológicos das displasias corticais focais. **Métodos:** Revisão bibliográfica. **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 a doença, podendo em muitos casos ser normal e se correlaciona com os achados histológicos. Descargas contínuas e surtos paroxísticos de alta frequência são altamente sugestivos de epilepsia devido à displasia cortical focal.

Unitermos: Epilepsia, displasia cortical focal, ressonância magnética, eletroencefalograma, eletrocorticografia.

ABSTRACT

Focal cortical dysplasia, aspects of neurophysiologic, imaginological and histological

Introduction: Focal cortical dysplasia is one of the most common ways of malformation of the cortical development where they are intimate related among hard control epilepsy on children and adults. It's characterized by peculiar histological, imaginological and electrophysiological amendment. **Purpose:** To make a succinct review of the main aspects of imaginological, histological and neurophysiologic focal cortical dysplasias. **Method:** Bibliographic review. **Conclusion:** The focal cortical dysplasias have peculiar clinical features. The prevalence of refractory epilepsy among focal cortical dysplasia patients is highly elevated. The skull magnetic resonance image (MRI) presents specific amendments to the disease that could be normal in many cases and correlates with histological results. Continuous discharges and high frequency paroxistic bursts are highly pointed as epilepsy due the Focal cortical dysplasia.

Keywords: Epilepsy, focal cortical dysplasia, magnetic resonance image, electroencephalogram, electrocorticography.

Displasia cortical focal (DCF) é uma das formas mais frequentes de malformações do desenvolvimento cortical (MDC), sendo a patologia subjacente a uma parcela sig-

nificativa de epilepsias parciais refratárias ao tratamento medicamentoso. Estas lesões displásicas caracterizam-se por alterações na microarquitetura do córtex cerebral,

^a Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

^b Serviço de Neurocirurgia do Hospital São Lucas da PUCRS.

^c Serviço de Patologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

^d Universidade de Bonn Alemanha.

^e Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Amazonas.

Received June 11, 2010; accepted July 16, 2010.

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).

O reconhecimento das DCF como causa frequente 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).

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 perilesionais 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).

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 autores¹¹ descreveram também no eletroencefalograma (EEG) de escalpo de pacientes com DCF e epilepsia parcial refratária um padrão de descargas epileptiformes repetitivas, contínuas ou quase-contínuas ou sequências de ondas agudas prolongando-se por mais de 1 segundo, foi registrado mais frequentemente 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 ictais¹³ (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 perilesional, 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

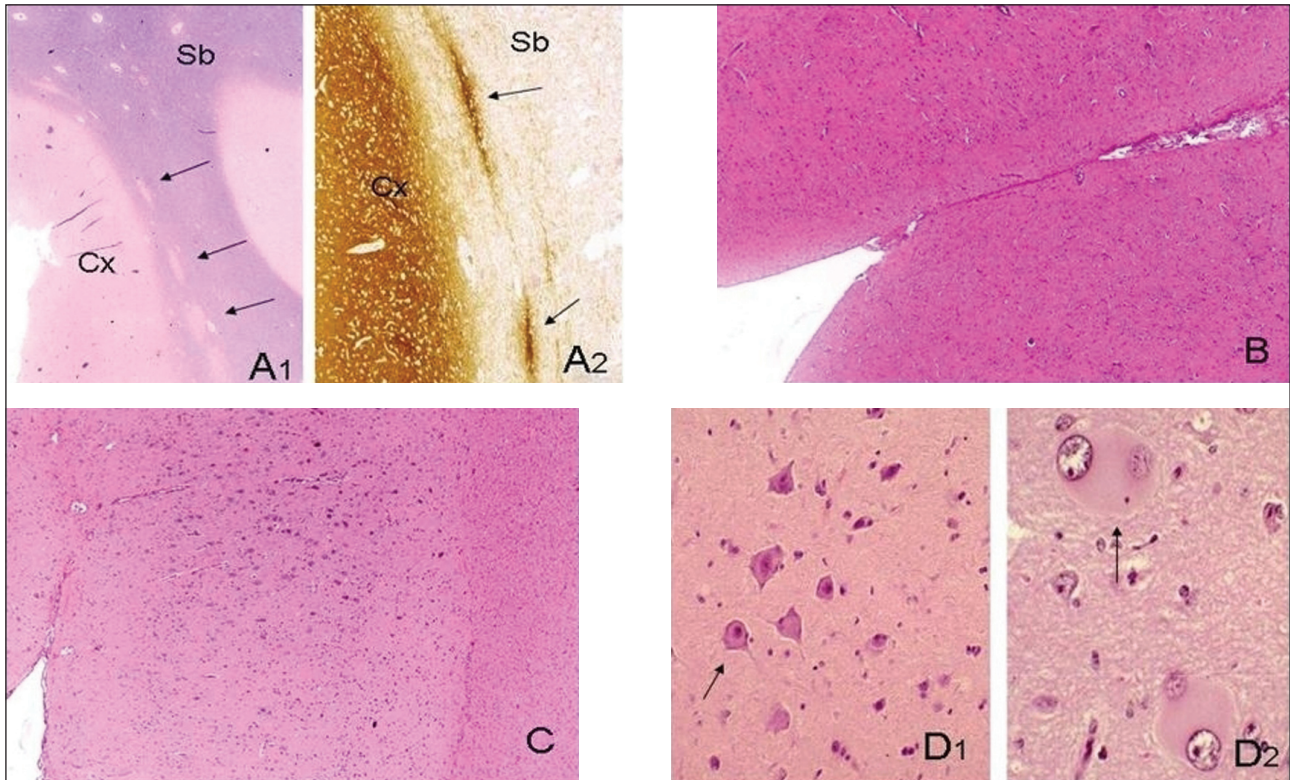


Figura 1. A1 - impregnação por hematoxilina e eosina (H-E), mostrando alterações mínimas do desenvolvimento cortical; A2 - mesmo corte com impregnação por imunohistoquima, sinaptofisina; B - DCF tipo I, impregnação por H-E acima da linha neocórtex normal, abaixo neocórtex com perda da laminação e neurônios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

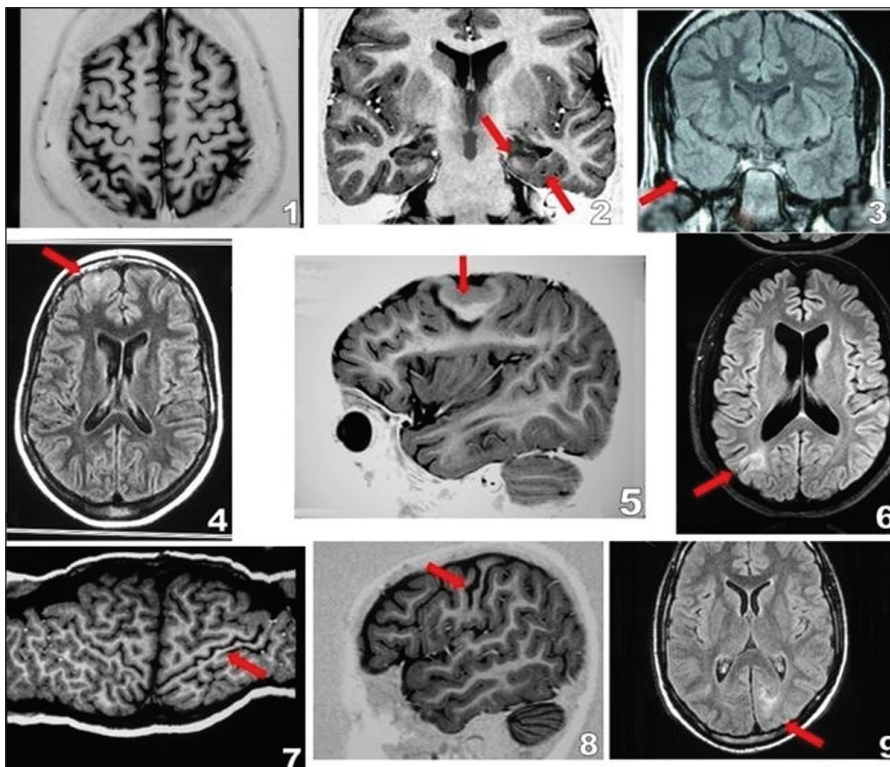


Figura 2. Alterações estruturais a RM em pacientes com Displasia Cortical Focal. 1 - normal; 2 - esclerose hipocampal e perda da nitidez entre substância branca e cinzenta; 3 - perda da nitidez entre substância branca e cinzenta; 4 - hipersinal na lesão; 5 - espessamento focal do córtex; 6 - sinal *transmantle*; 7-8 - atrofia cortical; e 9 - hipersinal e redução da substância branca. (Fonte: Autora. 2010)

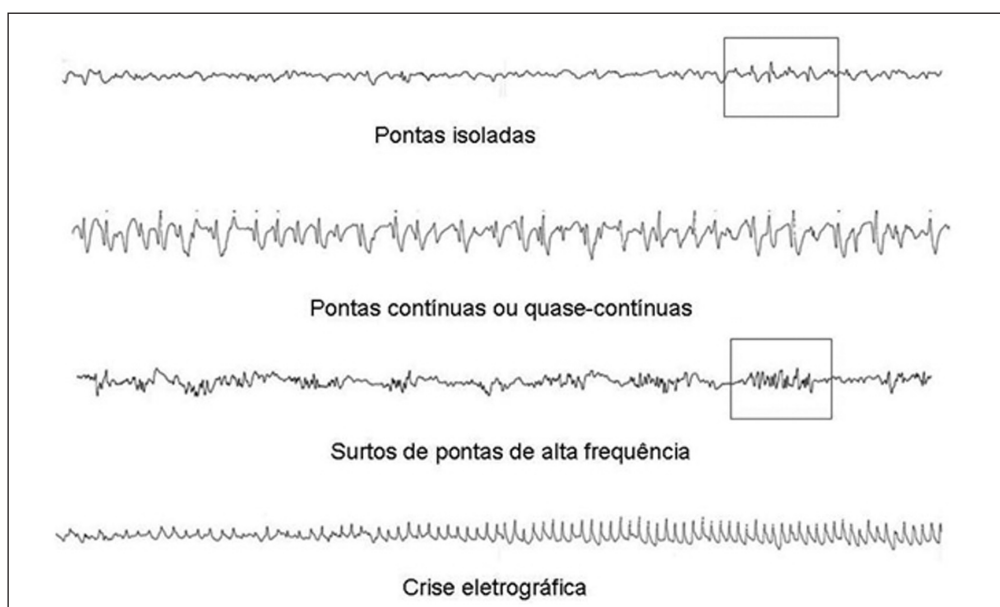


Figura 3. Alterações encontradas no ECoG sugestivas de displasia cortical focal.

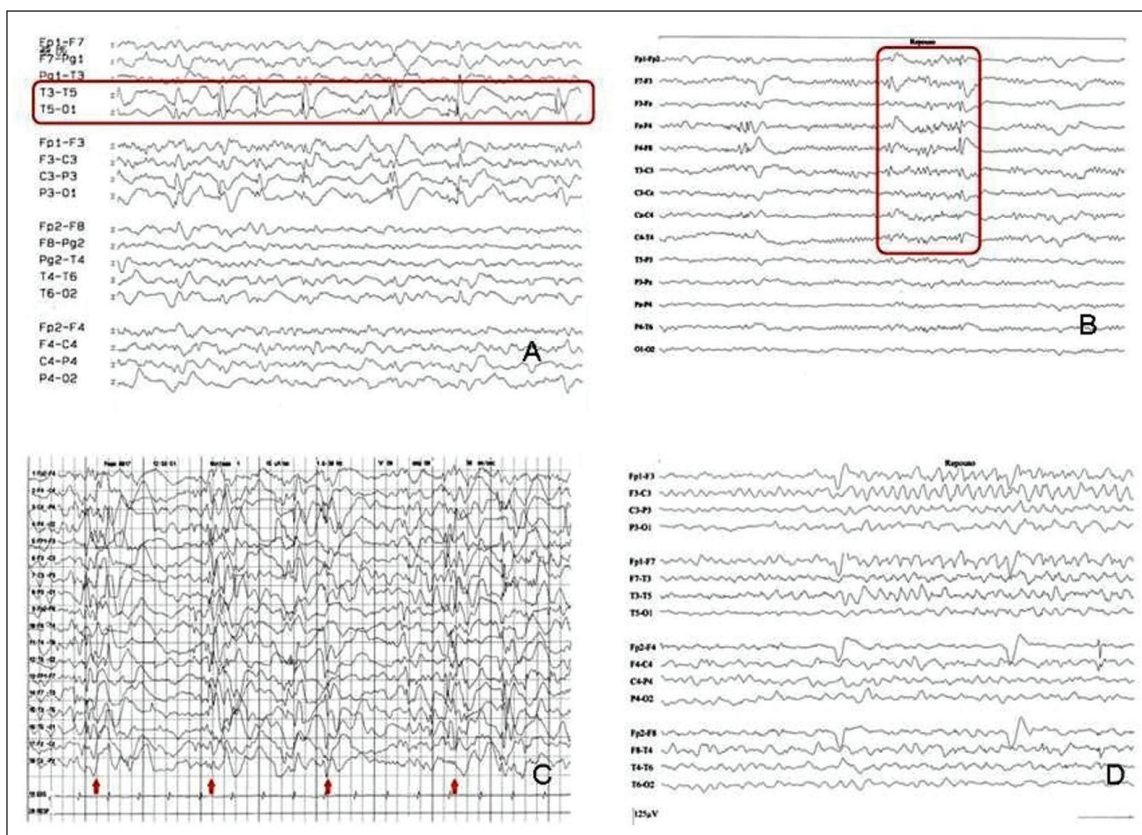


Figura 4. EEG de escalpo. A - descargas contínuas ou quase-contínuas. B - surtos de descargas de alta frequência; C - padrão de surto supressão; D - início ictal com padrão de atividade lenta rítmica na faixa delta na região frontal esquerda. (Fonte: Autora, 2010)

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 neocórtex. 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 eloquentes 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 IIA e IIB da classificação de Palmini.

REFERÊNCIAS

1. Palmini A, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62(6 Suppl 3):S2-8.
2. Lee SK, et al. Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegalic. *Epilepsia* 2001;42(7):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):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):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;48:77-96.
6. Rosenow F, et al. Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency. *Epilepsia* 1998;39(8):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):177-87.
8. Chassoux F, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000;123(Pt 8):1733-51.
9. Ferrier CH, et al. Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2006;47(9):1477-86.
10. Sullivan LR, et al. Cortical dysplasia: zones of epileptogenesis. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2005;45(1):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):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):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):765-70.
14. Francione S, et al. Intra-lesional stereo-EEG activity in Taylor's focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord*. 2003;5(Suppl 2):S105-14.
15. Quirk JA, et al. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics* 1993;24(4):193-9.
16. Lerner JT, 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):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):125-37.
18. Kim DW, et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology* 2009;72(3):211-6.
19. Kim DW, et al. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2116-22.
20. Krsek P, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*. 2008;63(6):758-69.

21. Widdess-Walsh P, et al. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome. *Neurology* 2007; 69(7):660-7.
 22. Rasmussen T. Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 1991;18(4 Suppl):606-10.
 23. Talairach J, et al. Surgical therapy for frontal epilepsies. *Adv Neurol.* 1992;57:707-32.
 24. Ferrier CH, et al. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(3): 350-6.
 25. Jobst BC, et al. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia* 2000;41(9):1139-52.
 26. Mosewich RK, et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000;41(7):843-9.
 27. Zaatreh MM, et al. Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome. *Epilepsia* 2002;43(7):727-33.
 28. Chung CK, Lee SK, Kim KJ. Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 1):25-9.
 29. Lee SK, et al. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol.* 2005;58(4):525-32.
 30. Sperling MR, et al. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Jama* 1996;276(6):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):630-4.
 32. Yoon HH, et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003;61(4): 445-50.
 33. McIntosh AM, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004;127 (Pt 9):2018-30.
 34. Jeha LE, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006;66(12):1938-40.
- Endereço para correspondência:**
Daiane Piccolotto Carvalho Camargo
Rua Eng. Fernando Mendes Ribeiro, 25/B8/ap302 – Santo Antônio
CEP 90640-030, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: <daiapiccolotto@yahoo.com.br>