

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY

EDUCATIONAL PROGRAM

1ª ESCOLA LATINO-AMERICANA DE VERÃO EM EPILEPSIA
1ª ESCUELA LATINO-AMERICANA DE VERANO EN EPILEPSIA
1ST LATIN AMERICAN SUMMER SCHOOL ON EPILEPSY

“EPILEPSIA: TRADUZINDO OS CONHECIMENTO BÁSICOS EM APLICAÇÕES CLÍNICAS”
“EPILEPSIA: TRADUCIENDO LOS CONOCIMIENTOS BÁSICOS EN APLICACIONES CLÍNICAS”

FEV. 4-14, 2007
SÃO PAULO, BRASIL

VOL. I - SÍLABO TEXTOS



Epidemiologia de las epilepsias	5
Carlos Acevedo	
<i>Jefe unidad Neurología Infantil Clínica Alemana. Profesor titular Neurología Univ. de Los Andes. Vice-presidente IBE por Latino América.</i>	
Classificação das Crises Epilépticas	13
Américo Ceiki Sakamoto	
<i>Professor Associado, Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.</i>	
<i>Professor Afiliado, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.</i>	
Classificação das Epilepsias e Síndromes Epilépticas	21
Elza Márcia Targas Yacubian	
<i>Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, UNIFESP- Escola Paulista de Medicina, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
O Eletrencefalograma na caracterização das Síndromes Epilépticas	27
Regina Maria França Fernandes	
<i>Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.</i>	
Neuroimaging in the characterization of the epileptic syndromes	39
Fernando Cendes	
<i>Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.</i>	
Conventional EEG - The 10/20 system and the rationale for the use of the 10/10 system	43
Eliana Garzon	
<i>Coordenadora da Epilepsia Pediátrica do Hospital São Paulo, UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Eletrodos esfenoidais e outros eletrodos basais na avaliação da epilepsia do lobo temporal	47
Renata Gomes Nunes*, Elza Márcia T. Yacubian**	
Eletrodos invasivos em epilepsia de difícil controle	53
Vera C Terra-Bustamante*, MD, PhD; Hélio R Machado MD, PhD; e Américo C Sakamoto MD, PhD	
<i>*Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.</i>	
Modelos experimentais de epilepsia focais	59
Luiz Eugênio Araújo Mello	
<i>Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Modelos experimentais de epilepsias generalizadas	63
Norberto Garcia-Cairasco	
<i>Laboratório de Neurofisiologia e Neuroetologia Experimental. Departamento de Fisiologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.</i>	
Neurochemical alterations related to focal epilepsy	67
Maria da Graça Naffah Mazzacoratti	
<i>Disciplinas de Bioquímica e Neurologia Experimental da UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Hormonal changes related to epilepsy	77
Débora Amado	
<i>Disciplina de Neurologia Experimental, Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo, Brasil.</i>	

Phenotypic plasticity and epilepsy	83
Rafael Gutiérrez	
<i>Centro de Investigación y estudios avanzados. México, México.</i>	
Epileptogênese no cérebro adulto	85
João Pereira Leite	
<i>Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.</i>	
Epilepsia límbica na infância	91
Vera C Terra-Bustamante*, Hélio R Machado, Américo C Sakamoto	
<i>*Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.</i>	
Expressão das crises límbicas em adultos	97
Américo C. Sakamoto	
<i>Professor Associado, Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.</i>	
<i>Professor Afiliado, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP</i>	
O hipocampo normal e patológico	105
Alexandre Valotta da Silva	
<i>Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Ciências da Saúde, Santos/SP, Brasil. Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil.</i>	
Imagem estrutural das epilepsias límbicas	109
Henrique Carrete Júnior	
<i>Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Diagnóstico por Imagem, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Epilepsias do córtex cerebral posterior	115
Vera C Terra-Bustamante*, Hélio R Machado, Américo C Sakamoto	
<i>*Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Campus Universitário, CEP 14049-900, Brasil.</i>	
Bridging anatomy and neuropathology in focal epilepsies secondary to Malformations of Cortical Development	121
Roberto Spreafico	
<i>Cláudio Munari Epilepsy Surgery Centre, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano, Italia.</i>	
Síndromes Hemisféricas	123
Eliana Garzon	
<i>Coordenadora da Epilepsia Pediátrica do Hospital São Paulo, UNIFESP, São Paulo, São Paulo.</i>	
Neuroimagem na investigação das síndromes hemisféricas	127
Fernando Cendes	
<i>Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.</i>	
Síndromes epilépticas Geneticamente determinadas: aspectos clínicos e moleculares	137
Iscia Lopes Cendes	
<i>Professora Associada. Departamento de Genética Médica. FCM, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.</i>	
Genética de las epilepsias. Perspectiva clínica	143
Alejandro Scaramelli	
<i>Profesor Asociado de Neurología. Director de la Sección Epilepsia. Instituto de Neurología. Montevideo, Uruguay.</i>	
Gene expression in the course of epileptogenesis	145
Fernando Lopes da Silva	
<i>Emeritus Professor Center of NeuroSciences, Swammerdam Institute for Life Sciences. University of Amsterdam.</i>	
Epilepsia ausência	147
Laura M. F. Ferreira Guilhoto	
<i>Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, UNIFESP, São Paulo, São Paulo.</i>	

Seizures and epilepsies early in life	155
Solomon L. Moshé, MD	
<i>The Saul R. Korey Department of Neurology, Purpura Department of Neuroscience, Department of Pediatrics, Laboratory of Developmental Epilepsy, Albert College of Medicine.</i>	
Síndromes epilépticas focais benignas do período neonatal até a adolescência	157
Carmen Silvia Molleis Galego Miziara	
<i>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Volumetry and diagnostic MRI evaluation of hippocampal sclerosis	167
Fernando Cendes	
<i>Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.</i>	
The concept of thresholds in epilepsy	177
Peter Wolf	
<i>Danish Epilepsy Centre Dianalund, National Hospital Copenhagen, Denmark.</i>	
Farmacocinética das drogas antiepilépticas. Drogas tradicionais e novas.	179
Maria Luiza G. de Manreza	
<i>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Medicamentos genéricos no tratamento das epilepsias	193
Elza Márcia T. Yacubian	
<i>Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, UNIFESP- Escola Paulista de Medicina, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Localización de la zona epileptógena	199
Silvia Kochen	
<i>Chefe do Setor de Epilepsia da Divisão de Neurologia do Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.</i>	
O teste de wada	201
Eliana Garzon	
<i>Coordenadora da Epilepsia Pediátrica do Hospital São Paulo, UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Cirurgia de Epilepsia e Neuronavegação	207
Ricardo Centeno	
<i>Neurocirurgião, Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, UNIFESP, EPM, São Paulo, São Paulo, Brasil.</i>	
Aspectos históricos y principales razones y causas para la cirugía de las epilepsias (CE)	213
Jaime Fandiño-Franky,MD	
<i>Presidente Liga Colombiana contra la Epilepsia. Director Programa Cirugía de las Epilepsias en el Hospital Neurológico de la Liga Colombiana contra la Epilepsia, Cartagena de Indias, Colombia.</i>	
Tratamento cirúrgico da epilepsia na infância	219
Helio Rubens Machado*, Ricardo Santos de Oliveira, Vera Cristina Terra-Bustamante	
<i>*Professor Associado de Neurocirurgia, Faculdade de Medicina da USP, campus Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.</i>	
Tratamiento quirúrgico de las epilepsias	223
Manuel Campos	
<i>Neurocirujano, Profesor auxiliar asociado, Pontificia Universidad Católica de Chile, Liga Chilena contra la epilepsia.</i>	

La epidemiología es el estudio de la distribución y determinantes de una enfermedad dada en poblaciones humanas. La investigación epidemiológica en epilepsia es de data reciente y ha proporcionado información muy valiosa sobre la incidencia, prevalencia, historia natural, mortalidad asociada y factores de riesgo en las epilepsias. El clínico se preocupa de la enfermedad (caso individual), el epidemiólogo se preocupa de la ocurrencia de la enfermedad en una comunidad. La información epidemiológica ayuda a los expertos que diseñan las políticas de salud, médicos generales y especialistas, otros investigadores y a la industria farmacéutica. Se han publicado importantes estudios epidemiológicos descriptivos de epilepsia en Latino América y el resto del mundo, los cuales resultaron poco comparables debido a diferencias metodológicas importantes. El diagnóstico de epilepsia es esencialmente clínico, puede tener un margen de error significativo y debe ser formulado por un profesional con experiencia en el campo de la epilepsia, por ende este punto se transforma en crucial en los estudios sobre epilepsia. Además para que los datos obtenidos de un estudio epidemiológico sean de utilidad debe cumplir con requisitos rigurosos:

- Diseño del estudio acorde con la hipótesis y sus objetivos.
- Calidad del muestreo de la población en riesgo.
- Concordancia entre numerador y denominador.

- Validación de los instrumentos y procesos utilizados.
- Definiciones conceptuales y operativas.
- Formas de asegurar el diagnóstico.
- Controles de calidad..

La ILAE consciente de la importancia de estas consideraciones preliminares creó una comisión ad-hoc para establecer los principios básicos necesarios en las investigaciones epidemiológicas en epilepsia. El resultado del trabajo de esta comisión fue publicado en la revista *Epilepsia*, en los cuales se entregaron pautas y se formularon las definiciones pertinentes. Entre ellas podemos mencionar las definiciones de crisis aguda sintomática, crisis provocada, crisis no provocada, epilepsia activa, epilepsia inactiva, crisis única, crisis recurrentes. De una simple lectura de estos términos Uds. Pueden deducir la importancia que ellos tienen. De esta manera los estudios epidemiológicos publicados a escala mundial y en Latino América y el Caribe en la década de los 90, han sido más confiables y consistentes, lo cual permite establecer comparaciones y conclusiones. Aún así las dificultades metodológicas son importantes en Latino América y el Caribe porque la organización de los sistemas de salud es fragmentada, sin complementariedad, de baja cobertura y suelen coexistir distintos modelos de atención en el ámbito público y privado.

Finalmente existen esencialmente 2 fuentes de origen para los estudios epidemiológicos:

- 1- Estudios basados en los registros de los servicios de salud: Son estudios basados a

partir de enfermos que buscan atención y que al mismo tiempo cuentan con información demográfica general de la población en riesgo. El mejor ejemplo de ellos lo constituye el estudio de Rochester. Se requiere de sistemas de salud muy bien organizados, distribución geográfica, buenos sistemas de información, buena calidad de los datos generados. De allí que este tipo de estudio sean difíciles de realizar en Latino América y el Caribe. Excepciones son Brasil, México, Costa Rica, Cuba y Chile.

- 2- Estudios directos de la población basados en encuestas. Constituyen la forma en que se han desarrollado la mayoría de los estudios en la región. Su principal ventaja es que se estudia a una población en riesgo en forma planificada. Su mayor inconveniente es que son de alto costo económico y de naturaleza observacional, o sea no hay una intervención terapéutica ulterior.

INCIDENCIA

Es el número de casos nuevos que se presentan en un intervalo de tiempo dado, habitualmente 1 año, en una población determinada y expresada como tasa ajustada a 100.000 habitantes por año. Puede referirse a la población general o a grupos especiales como niños, anciano, mujer, etc. La incidencia proporciona una medida directa de la probabilidad de que una población sana desarrolle la enfermedad, y por lo tanto es un buen predictor del riesgo de padecer esa enfermedad. El conocimiento de la incidencia permite implementar medidas de prevención especialmente la primaria y proporciona información sobre la efectividad del control de las enfermedades. Como es difícil implementar estudios de esta naturaleza, hasta hace pocos años solo había sido estudiada en países desarrollados. El primer estudio de este tipo publicado en la región, lo fue el año 1992.

INCIDENCIA CRUDA EN TODA LA POBLACIÓN.

Hauser reporta una incidencia de la epilepsia ajustada por edad, de 24-53 x 100.000 personas-año y que llega a 26-70 x 100.000 personas-año cuando se incluyen como casos las crisis únicas no provocadas. En países en vías de desarrollo se ha reportado una incidencia de 114 x 100.000

personas-año en Chile El proyecto Ecuatoriano Community Management of Epilepsy(CME) informa de una incidencia global de 190 x 100.000 x año y mínima de 122 x 100.000 x año, pero incluyen crisis únicas y crisis recurrentes. Además suma casos con más de 6 crisis febriles en 12 meses.

INCIDENCIA ESPECÍFICA DE EDAD EN POBLACIÓN ENTERA

Si comparamos las curvas de Rochester, Chile, y Ecuador como se observa en la gráfica en Latino América hay un pico en edades tempranas presumiblemente por la suma de riesgos de secuelas cerebrales secundarias a lesiones perinatales, infecciones y otras. Luego se produce un segundo pico correlacionable con traumatismo cerebral y neurocisticercosis. Las diferencias observadas invitan a nuevos estudios. La incidencia de la epilepsia en los países desarrollados esta aumentando en el adulto mayor, probablemente por una mayor sobrevivencia y por acumulación de enfermedades orgánicas cerebrales (Alzheimer, vascular).

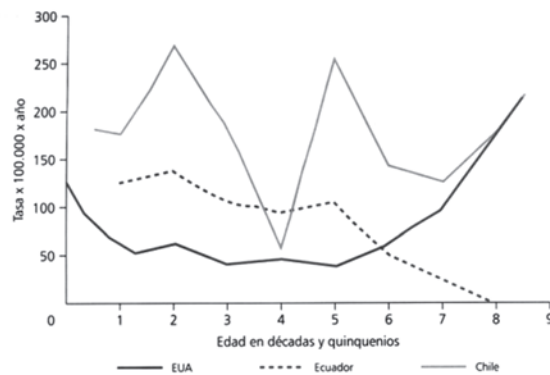


FIGURA 2-2
Comparación de la incidencia específica de edad, en tres estudios americanos. Elaborado con los datos de Rochester, EUA (16), El Salvador, Chile (36) y Community Management of Epilepsy, Ecuador (19, 47).

PREVALENCIA

Es el conjunto de enfermos de un espacio y tiempo determinados; usualmente se la presenta como tasa ajustable a 1000 habitantes. A diferencia de la incidencia, la prevalencia debería ser usada como la base más importante para planificar la prevención secundaria y terciaria, o sea el tipo y dimensión de los servicios así como acciones para atenuar la exclusión social.

PREVALENCIA CRUDA EN TODA LA POBLACIÓN.

Existe una enorme variabilidad mundial. Así Hauser reporta que la mayoría de los estudios esta entre 4 y 8 x 1.000(4) En 37 estudios realizados en Latino América y el Caribe, las tasas de epilepsia activa, sin ajuste por edad variaron entre extremos de 3,4 x 1.000 en Cuba y 57 x 1.000 en Panamá. Placencia (10) publica una revisión de 49 estudios epidemiológicos internacionales no ajustados por edad clasificados según edad de la población y el nivel de desarrollo de los países y los divide en 4 grupos:

- Infancia en países en desarrollo 32,8-+10,6 x 1000 : 4 estudios
- Infancia en países desarrollados 19 +-13,3 x 1000 : 6 estudios
- Toda edad países en desarrollo 20,9+-10,4 x 1000 : 16 estudios
- Toda edad países desarrollados 9+-9,3 x 1000 : 23 estudios

A pesar de sus limitaciones este estudio muestra las diferencias existentes en la prevalencia entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo.

A manera de ilustración vemos en esta lista la variabilidad de las cifras reportadas en estudios realizados en Latinoamérica y el Caribe entre 1972 y el año 2002.

Argentina	: (Somoza 1989)	: 3,7 x 1000
Bolivia	: (Nicoletti 1999)	: 11,1x 1000
Brasil	: (Marino 1987)	: 13,3x 1000
Brasil	: (da Motta-Gomes 2002)	: 5,1 x 1000
Colombia	: (Gomez 1974)	: 19,5 x 1000
Colombia	: (Padilla 2002)	: 22,7 x 1000
Chile	: (Lavados 1992)	: 17,7 x 1000
Cuba	: (Naranjo 1988)	: 3,8 x 1000
Ecuador	: (Carpio 1986)	: 18,2 x 1000
Ecuador	: (Placencia 86-89)	: 7,5 x 1000
Guatemala	: (Mendizábal 1996)	: 5,8 x 1000
México	: (Olivares 1972)	: 3,5 x 1000
México	: (Hauser 1990)	: 5,9 x 1000
Panamá	: (Gracia 1988)	: 22 x 1000
Panamá	: (Gracia 1990)	: 57 x 1000
Uruguay	: (Ketzoian 1997)	: 11,5 x 1000
Venezuela	: (Ponce 1985)	: 16,1 x 1000

Salvo los estudios de México, Cuba y Chile que es información de servicios de salud, el resto de los estudios es producto de encuestas y las tasas no están ajustadas por edad. Las enormes diferencias que observamos entre los resultados de estos estudios realizados mediante encuestas

se podrían explicar por múltiples causas como podrían ser distintas definiciones, etiologías diferentes, calidad de los diagnósticos, diferentes factores de riesgo o por la metodología utilizada. En el caso de los estudios basados en registro de servicios pueden influir el sub-registro y/o ocultación. Otra variable que puede explicar la alta variabilidad de las tasas informadas en los distintos estudios es la elección del área de estudio, y ello se vuelve crítico en las encuestas Latino Americanas porque se trata de países altamente heterogéneos. Por esta razón, los resultados de una zona no necesariamente representan al conjunto. No olvidemos que la epilepsia es una condición de baja prevalencia, por lo cual su caracterización epidemiológica requiere que el universo contenga varios estratos significativos.

Diferencia por sexos de prevalencia específica: Los estudios internacionales no encuentran diferencias significativas entre los sexos. Sin embargo la información obtenida en los estudios en Latino América y el Caribe en la cual se analizó esta variable, la mayoría de ellos reporta tasas específicas en varones inferiores a las encontradas en mujeres y solo en unos pocos la situación inversa No existen fundamentos que expliquen esta diferencia. Se ha sugerido como probables explicaciones el ocultamiento de casos, migración o problemas metodológico.

PREVALENCIA ESPECÍFICA DE EDAD, EN LA POBLACIÓN COMPLETA.

En la figura se observa la prevalencia por edad comparativa entre los estudios de Chile, Colombia, Cuba, CME Ecuador, Guatemala y Uruguay, comparados con el de Rochester. Se observa que en los estudios realizados en Latino América y el Caribe existen tasas altas antes de los 20 años de edad, lo cual es poco marcado en el CME, Ecuador y muy alto en el de Chile. Luego en algunos de los estudios se observa en algunos países un incremento de las tasas hacia las edades medias, que luego decae y por último un aumento de las tasas hacia la tercera edad. En el caso de Cuba hay una disociación que resulta de difícil explicación. Vemos que en el estudio de Rochester la mayor prevalencia de la epilepsia se observa en los extremos de las edades, esto es en las primeras décadas de la vida y por encima de los 60 años de vida.

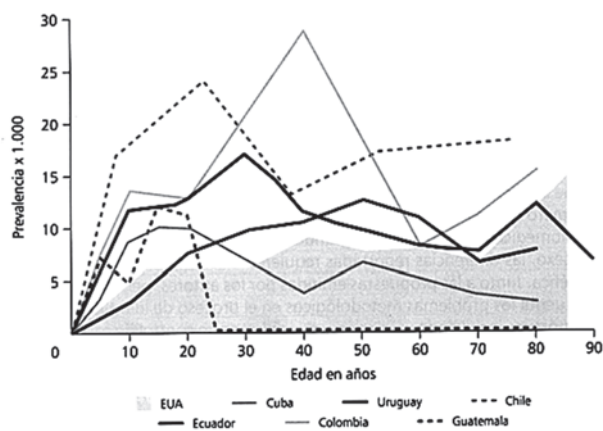


FIGURA 2-3
Tasas de prevalencia x 1.000 específicas de edad, de 6 estudios de América Latina y El Caribe, comparadas con los resultados de EUA. Elaborado con datos de las referencias 16, 32, 36, 47, 72, 82, 88.

VARIABILIDAD DE LAS TASAS SEGÚN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

MAGNITUD GLOBAL DEL PROBLEMA

La magnitud global es la cifra absoluta de enfermos (casos prevalentes totales) en un espacio y tiempo. La OMS en el año 2001 reporta que hay 50 millones de personas con epilepsia en el mundo y que de ellos se estima que 40 millones viven en los países en vías de desarrollo y 20% de ellos en Latino América y el Caribe, lo cual implica una cifra cercana a 5 millones de personas afectadas. (Declaración de Stgo). Es indudable que la magnitud de las epilepsias en Latino América y el Caribe es considerable y que hay grupos de edad que son más perjudicados. Además debemos establecer que no sabemos cuáles son las tasas exactas y seguras de incidencia y prevalencia en nuestra región. Probablemente la incidencia esta en un rango 100-120 x 100.000 y la prevalencia de epilepsia activa en un rango de 5-8 x 1000. Se requieren más estudios epidemiológicos en el área de la epilepsia, pero las evidencias epidemiológicas disponibles son una base suficiente para elaborar políticas regionales tanto de prevención como de tratamiento para nuestros pacientes sobre todo aquellos de mayor riesgo y que viven en áreas más pobres.

Creo de interés dejar aparte los 2 últimos estudios realizados en la región. El primero de ellos es un estudio prospectivo realizado en Salamá por Marco T Medina et al., en un área rural de Honduras y publicado en la revista

Epilepsia el año 2005. Se trata de un estudio puerta a puerta muy bien diseñado y que incluyó un universo de 6473 habitantes. La incidencia encontrada fue de 92,7 x 1000 y una prevalencia de epilepsia activa de 15,4 x 1000. Se encontró una prevalencia mayor en la mujer sobre 20 años comparado con varones. Un 50% de los casos de epilepsia activa eran menores de 20 años de edad al momento de ser examinados. La clasificación electroclínica de las crisis mostró un predominio muy importante de las crisis parciales con y sin generalización secundaria, que alcanzaron a un 92,2% de los casos. El segundo estudio corresponde al realizado en Brasil como parte de un Proyecto de Demostración dentro de la Campaña Global Sacando a la Epilepsia Fuera de las Sombras realizado en Brasil y que será publicado este año en la revista Epilepsia, y que gentilmente el Dr. Li Li Min del Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, UNICAMP me proporcionó los datos. Se trata de un estudio puerta a puerta diseñado para estudiar la prevalencia y la brecha en el tratamiento. La prevalencia de la epilepsia activa fue de 5,4 x 1000 personas. En la población con mayor deprivación social la prevalencia fue de 7,4 x 1000 comparado con 1,6 x 1000 en los menos deprivados. La prevalencia fue mayor también en el adulto mayor: 8,5 x 1000.

MORTALIDAD

Desde hace 140 años que existen reportes en la literatura que asocian a la epilepsia con un riesgo de muerte mayor que el de la población general. En la actualidad los estudios muestran que la mortalidad medida por el Standardized mortality ratio (SMR) esta aumentada 2-3 veces comparada con la de la población general. En los países en vías de desarrollo esta cifra es mayor (3gallo). En la población infantil existe menos información, pero disponemos de algunos estudios recientes. El numerador de la SMR las muertes observadas y en el denominador las esperadas y permite comparar el riesgo de morir de las personas con epilepsia con el riesgo de morir de las personas de la población general. Es necesario establecer que los estudios de mortalidad en epilepsia están sujetos a un margen importante de error por fallas en los certificados de defunción. También es necesario mencionar es la calidad del seguimiento de los médicos de

sus pacientes, que muchas veces son pasados a pasivo y se desconoce lo que realmente les sucedió. Con fines didácticos podemos clasificar las causas de en epilepsia en 3 grupos, sin embargo hay superposición de causas:

- 1- Relacionada con la epilepsia.
 - Estado de mal epiléptico.
 - Muerte por accidente: Traumatismo, asfixia por inmersión, quemaduras, aspiración de contenido gástrico, accidente automovilístico
 - Atribuible al tratamiento de la epilepsia: Fármacos antiepilépticos, cirugía de la epilepsia.
- 2- Enfermedades médicas: Cáncer, enfermedad cerebro vascular, enfermedades respiratorias.
- 3- Suicidio.

ESTUDIOS EN PAÍSES DESARROLLADOS.

Forsgreen y Hauser informan de un SMR 1 a 3 veces mayor. El mayor riesgo de mortalidad estaba asociado a la epilepsia remota sintomática con crisis frecuentes y severas y en las cuales alcanzó un valor de 6,5. En las epilepsias idiopáticas la mayoría de los estudios no encuentran un incremento significativo, salvo el de (USA). Otro estudio interesante es el de Day, quien estudia las cifras de muerte en pacientes con daño cerebral severo y epilepsia encuentra en este grupo una mortalidad mucho más alta, y las causas precisas de muerte en este grupo de alto riesgo estuvieron asociadas a las convulsiones, neumonía por aspiración,, asfixia por inmersión.

En los estudios en la población infantil destaca el de Shinnar el cual en un grupo de 613 niños registra 13 muertes la mayor parte de ellas sin relación directa a las convulsiones. La mayoría de los casos con patologías cerebrales subyacentes graves. La SMR fue de 33,4 en los niños con epilepsias sintomáticas. La SMR en niños con epilepsias idiopáticas fue de 1,43. Un último estudio digno de mencionarse es el realizado en UK sobre expectativas de vida, en el cual reportan una disminución de la expectativa de vida de 2 años en los pacientes con epilepsias idiopáticas y de 10 años en los pacientes con epilepsias sintomáticas.

ESTUDIOS EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO.

En Latinoamérica podemos mencionar el estudio de S. Kochen de Argentina. Los autores

reportan una SMR de 2,45, con mejor pronóstico en el grupo de epilepsias idiopáticas generalizadas y peor pronóstico en aquellos casos asociados a patologías cerebrales estructurales. En África Diop revisa las escasas publicaciones en esa región y e informa sobre un riesgo de mortalidad 6 veces mayor que la población general. Por último hay un estudio realizado en China que reporta una SMR de 3,9.

SUICIDIO

Es un tema sujeto a controversias. Se considera que el riesgo de muerte por suicidio es 4-5 veces mayor comparado con la población general. Hay algunos subgrupos con probable mayor riesgo: adolescentes, depresión, conductas psicóticas, epilepsia lóbulo temporal.

SUDEP

La definición más aceptada es: Muerte súbita e inesperada, con o sin testigos, no traumática, en ausencia de sofocación, en un paciente con epilepsia en el cual una autopsia acorde a protocolo específico no revela una causa de muerte. El diagnóstico de certeza de SUDEP requiere una certificación correcta de la causa de muerte, por ende una autopsia realizada por un experto, lo cual se cumple solo en contadas oportunidades en los países en vías de desarrollo (17) e incluso informado desde Japón. La revisión de la literatura científica relacionada con SUDEP entrega distintas tasas las cuales fluctúan entre 1 x 500 y 1 x 1000., sin embargo esta tasa es muy variable de acuerdo a si se trata de una epilepsia idiopática o de una epilepsia sintomática. Recientemente un estudio de Weber reporta en Bruselas una incidencia de 4,3 x 10000(). Canfield encuentra 1-2 x 1000. Ambos autores coinciden en que SUDEP en niños con epilepsia idiopáticas es raro y no parece haber un riesgo de muerte mayor que el de la población general. Se ha considerado como factores de riesgo de SUDEP. Daño neurológico, epilepsias sintomáticas de difícil control, crisis tónico-clónicas generalizadas, politerapia, irregularidad de ingesta de FAE, crisis durante el sueño, edad joven. Canfield recomienda la identificación de aquellos pacientes con arritmias cardíacas, y establece que no hay un estrategia precisa probada para prevenir SUDEP, salvo buscar el mejor control posible de las crisis.

CONCLUSIÓN

La mortalidad en la epilepsia es mayor al compararla con la observada en la población general, y es mayor aún en los países en vías de desarrollo. El riesgo de muerte se observa con mucha mayor frecuencia en las epilepsias sintomáticas que en las idiopáticas y se observa especialmente durante el primer año después del diagnóstico. La posibilidad de prevención del exceso de muerte en epilepsia es limitada y la principal medida a tomar es el mejor manejo del síndrome epiléptico. Finalmente es necesario remarcar que la calidad de la certificación de las defunciones de los pacientes epilépticos y la preocupación por este ítem, de parte de los neurólogos debe mejorar. De esta manera podremos llegar a contar con registros confiables.

ETIOLOGÍA

En relación a la etiología de las epilepsias en Latino América y el Caribe existen muy pocos estudios. La identificación de lesiones estructurales como causa de crisis epilépticas ha tenido una revolución con la introducción de la neuroradiología, particularmente la Resonancia Magnética de cerebro. Es así como se ha podido establecer la causa en muchos casos que anteriormente eran considerados en la categoría de Idiopáticas/criptogénicas. No es el objeto de esta presentación hacer una revisión de todas las causas posibles, pero podemos enlistar las más frecuentes:

Secuelas de patología perinatal, neuroectodermosis, asociado a retardo mental y/o parálisis cerebral, enfermedades metabólicas y neurodegenerativas, tumores cerebrales, secuelas de traumatismo encéfalo craneano, malformaciones arteriovenosas, accidente cerebro vascular, malformaciones del desarrollo cortical cerebral, Alzheimer y otras patologías asociadas al envejecimiento cerebral.

En el año 2005 publicó la OMS un Atlas sobre epilepsia basado en un cuestionario que entre incluyó la etiología de las epilepsias entre sus preguntas y que fue respondido por 17 países de Latino América y el Caribe. Se aclara si que la información obtenida y las estadísticas presentadas no fueron recogidas utilizando procedimientos epidemiológicos formales, que la calidad de las

respuestas varía de un país a otro de acuerdo a la calidad y disponibilidad de recursos diagnósticos. Finalmente establecen que en 30-60% de los casos de epilepsia, la etiología no pudo ser identificada. Las respuestas obtenidas de los 17 países que respondieron la encuesta fueron las siguientes:

- Trauma craneoencefálico: 16 países.
- Secuelas de patología perinatal: 13 países
- Accidente vascular cerebral: 13 países.
- Infecciones del Sistema nervioso central: 10 países.
- Neurocisticercosis: 8 países
- Tumores: 7 países
- Congénitas: 3 países.

El reporte concluye que:

- 1- Es esencial identificar la etiología de las epilepsias.
- 2- Esta información es esencial en el diseño de planes y estrategias de prevención y manejo.
- 3- Es necesario solucionar las enormes carencias de recursos diagnósticos y humanos para poder hacer un diagnóstico etiológico adecuado de las epilepsias.
- 4- Las 5 causas más frecuentes encontradas en la región de Latino América y el Caribe tienen prevención.

Por último nos vamos a referir al estudio Realizado en Salamá, República de Honduras por Marco T Medina sobre Prevalencia, Incidencia y Etiología de las epilepsias en esa área. Como podemos ver en la Tabla adjunta sobre etiología de las epilepsias activas, la categoría Idiopática/criptogénica es un 37,8% de los casos y los casos sintomáticos constituyen un 62,2%. La etiología más frecuente en el estudio es la Neurocisticercosis con un 36,6% de la casuística. Los autores concluyen que aún cuando los estudios en los países desarrollados reportan una mayor proporción de epilepsias generalizadas primarias, la realidad en los países en vías de desarrollo es diferente, y reportes recientes apuntan a que en ellos hay una mayor frecuencia de crisis parciales con o sin generalización secundaria, lo cual podría indicar una mayor incidencia de crisis sintomáticas. El estudio de Salamá nos sugiere al igual que el Atlas de la OMS del año 2005, que muchos de los casos de epilepsia en los países de América Latina y el Caribe tienen prevención.

TABLE 3. *Etiology of active epilepsy in the patients studied by age groups*

Etiology/Age groups	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	Total	%
Cryptogenic	7	8	3	3	2	3	1	27	30.0
Idiopathic	3	4						7	7.8
All symptomatic	7	21	8	6	9	3	2	56	62.2
Neurocysticercosis	4	13	5	3	6	1	1	33	36.6
Perinatal brain damage		5	1	1				7	7.8
Poststroke					1		1	2	2.2
Cortical dysplasia	1			1				2	2.2
Post-traumatic	2	1						3	3.3
Postmeningitis/encephalitis			1		1			2	2.2
Multifactorial		1			1			2	2.2
Other ^a		1		1	1	2		5	5.6
All etiologies	24	55	18	15	21	9	5	90	100.0

^aThe "Other" category includes a tumor (probable meningioma), noncysticercotic granuloma, chronic alcoholism sequelae, chronic hydrocephalus, progressive myoclonic epilepsy (probable Unverricht-Lundborg disease).

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

AMÉRICO CEIKI SAKAMOTO

RESUMO

Objetivos: A Classificação das Crises Epilépticas de 1981 é ainda a classificação oficialmente aceita pela International League against Epilepsy (ILAE). Entretanto, o Grupo de Trabalho em Classificação e Terminologia daquele órgão tem discutido e publicado suas avaliações em um processo dinâmico cujo objetivo maior é a identificação dos estudos necessários para a elucidação das incertezas permitindo a elaboração de novas classificações com bases sólidas.

Métodos: Revisão das comunicações da ILAE de 1989, 1993, 2001, 2005 e 2006 relacionadas à classificação das crises epilépticas.

Resultados e conclusões: Apresentamos e discutimos as crises epilépticas conforme publicação de 2006. Considere este texto como um resumo dos aspectos que estão sendo considerados pela ILAE na preparação de uma nova classificação das crises epilépticas.

Unitermos: Crises epilépticas; definições; classificações.

ABSTRACT

Classification of Epileptic Seizures

Objective: The 1981 Classification of Epileptic Seizures is still the official classification accepted by the International League against Epilepsy (ILAE). However, its Task Force on Classification and Terminology has been discussing and publishing its evaluations in an ongoing dynamic process aiming at the identification of research necessary to clarify remaining issues of uncertainty to pave the way for new classifications.

Methods: Review of the 1981, 1993, 2001, 2005 and 2006 communications of the ILAE regarding epileptic seizures classification.

Results and conclusions: Epilepsy seizures as listed in 2006 is presented and discussed. This text needs to be considered as a review of the aspects that have been discussed by the ILAE in the preparation of a new classification of epileptic seizures.

Key words: Epileptic seizures; definitions; classifications.

DEFINIÇÕES

Crise epiléptica é a ocorrência de sinais e/ou sintomas transitórios decorrentes da atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro (Fisher et al., 2005). Os três elementos necessários para a definição de uma crise epiléptica estão no Quadro 1.

Uma crise epiléptica é a manifestação de um distúrbio cerebral subjacente e deve ser avaliada considerando-se, além de suas características semiológicas, outros fatores como idade do paciente quando de sua ocorrência, dados do exame físico, padrões eletrencefalográficos e resultados de estudos de imagem. Estas informações devem ser reunidas para possibilitar o diagnóstico síndrômico, fundamental para a determinação do prognóstico bem como para orientar a necessidade de outros procedimentos diagnósticos e a programação terapêutica. O conhecimento da síndrome epiléptica permite ao clínico formular uma hipótese racional sobre a necessidade do tratamento com medicação antiepiléptica e se assim for, qual delas deve ser escolhida. Portanto, o primeiro passo na avaliação de uma pessoa com crises epilépticas, é a classificação do(s) tipo(s) de crise(s) e em seguida, a classificação síndrômica.

CLASSIFICANDO AS CRISES EPILEPTICAS

A avaliação de uma pessoa com prováveis crises epilépticas, deve se iniciar com a história detalhada referida pelo paciente e por uma testemunha, o exame clínico e a análise de exames complementares como EEG, exames de imagem e de vídeos (vídeo-EEG ou filmagem dos eventos

por familiares). A caracterização das crises requer experiência do profissional para obtenção dos dados e interpretação dos mesmos. Estes devem incluir: situação de ocorrência (posição do corpo, circunstâncias, sono ou vigília), fatores desencadeantes (fadiga, álcool, privação de sono, estímulos luminosos), padrão dos eventos (isolados ou em grupos, relação com o ciclo menstrual), sintomas premonitórios, descrição da aura e características motoras, manutenção ou não da consciência, queda e sintomas pós-ictais como cefaléia, mialgia, fadiga, mordedura de língua. A presença de uma testemunha é essencial para a caracterização de sintomas lateralizatórios durante as crises e ocorrência de déficits focais bem como na descrição dos sintomas durante o período de recuperação (Quadro 3). O esclarecimento do paciente e de seus familiares da necessidade de informações sobre a semiologia das crises possibilitará ainda a classificação mais precisa dos eventos em consultas subseqüentes e, com ela, maior possibilidade de adesão ao tratamento pelo paciente. É recomendado o registro em calendário dos efeitos da medicação, tanto sobre o controle das crises como a ocorrência de efeitos colaterais. Esta conduta simples contribuirá significativamente para o sucesso terapêutico.

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CRISES EPILEPTICAS

A classificação internacional oficial das crises epilépticas foi publicada em 1981 (Commission, 1981). Em 2001, foi publicada uma nova proposta das Comissões de Classificação da ILAE (Engel, 2001; Blume et al. 2001). Quatro subgrupos de

Quadro 1. Elementos necessários para a definição de crise epiléptica

1. Modo de início e término	O caráter transitório implica em um início e término, marcos que podem ser delimitados pelo comportamento ou pelo EEG, os quais nem sempre são coincidentes.
2. Manifestações clínicas	Uma crise é um evento clínico, com manifestações clínicas objetivas e subjetivas. Assim, manifestações puramente eletrográficas não devem ser consideradas como crises epilépticas.
3. Ocorrência de sincronização neuronal anormalmente aumentada	Pode resultar tanto em excitação como em inibição e embora mais freqüentemente originada no córtex cerebral, pode se iniciar em sistemas tálamo-corticais ou em estruturas do tronco encefálico.

Quadro 3. Caracterização de uma crise epiléptica (realizada na presença do paciente e de uma testemunha dos eventos).

Situação de ocorrência	Posição do corpo, circunstâncias, sono ou vigília (despertar, cansaço vespertino)
Fatores desencadeantes	Fadiga, álcool, privação de sono, estímulos luminosos e outros menos frequentes como praxia e leitura
Padrão dos eventos	Isolados ou em grupos, relação com o ciclo menstrual
Sinais e sintomas premonitórios	
Aura	
Sinais e sintomas ictais	
Sinais e sintomas pós-ictais	

especialistas propuseram um esquema para a Classificação Internacional Crises Epilépticas e das Epilepsias subdividido em cinco eixos:

O eixo 1 compreende a classificação da fenomenologia ictal e consta de um glossário no qual são definidos os termos a serem aplicados à descrição dos diferentes tipos de crises epiléticas. O eixo 2, que compreende a Classificação das Crises Epilépticas, consta de uma lista dos tipos de crises após sua caracterização através da aplicação dos conceitos propostos no eixo 1. No eixo 3 figuram as Síndromes Epilépticas e no eixo 4, intimamente relacionado a este, a Classificação Etiológica das Doenças Frequentemente Associadas a Crises ou Síndromes Epilépticas. Finalmente, no eixo 5, está a Classificação do Grau de Comprometimento Psicossocial das Pessoas com Epilepsia, segundo um esquema baseado em proposta da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1999).

Este esquema de classificação em cinco eixos atualiza os conhecimentos na caracterização das crises epiléticas e epilepsia, após pelo menos uma década de contribuição da vídeo-eletrencefalografia, dos estudos estruturais e funcionais do sistema nervoso como ressonância magnética, tomografia por emissão de fóton único, tomografia por emissão de pósitrons e da aplicação de técnicas genéticas.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS

Crise epilética, conforme a definição acima, é a manifestação resultante da atividade epilética excessiva e/ou hipsíncrona, usualmente autolimitada, ou seja, com início e término definidos, de neurônios cerebrais. Quando as mesmas não

apresentam curso autolimitado são denominadas crises contínuas e configuram o quadro de status epilepticus. **Status epilepticus** é definido como uma crise duradoura, que não mostra sinais clínicos de interrupção após o tempo habitual da maioria das crises daquele tipo na maioria dos pacientes ou ainda a ocorrência de crises recorrentes sem que a função do sistema nervoso central retorne ao período interictal.

As crises epiléticas cursam com graus diferentes de envolvimento muscular. O evento motor consiste de um aumento ou diminuição da contração muscular, o que define um fenômeno positivo e negativo, respectivamente. O aumento da contração muscular pode ser do tipo **tônico** (significando contração muscular mantida com duração de poucos segundos a minutos), **clônico** (no qual cada contração muscular é seguida de relaxamento, originando abalos musculares sucessivos) ou **mioclônico** (contrações musculares muito breves, semelhantes à choques). Diminuição da contração muscular caracteriza as mioclonias negativas e as crises atônicas. Enquanto nas primeiras há interrupção da contração muscular tônica por menos de 500 ms, nas crises atônicas ocorre perda ou diminuição abrupta do tônus muscular por dois ou mais segundos.

Segundo a Classificação Internacional das Crises Epilépticas de 1981 há três grupos de crises: as parciais ou focais, as generalizadas e as crises não classificáveis. As crises parciais ou focais, clínica e eletrencefalograficamente, são caracterizadas pela ativação de uma parte do cérebro, sendo subdivididas em crises parciais simples, quando há preservação da consciência e crises parciais complexas, quando há comprometimento da mesma. As crises generalizadas são aquelas em que há envolvimento, desde o início, de amplas

áreas de ambos os hemisférios cerebrais. São consideradas não classificáveis, as crises que não se enquadram nos dois subtipos acima.

De acordo com a nova proposição da ILAE de 2001, a classificação passa a ser uma lista dos diferentes tipos de crises que são agora consideradas entidades diagnósticas. Este conceito teve origem na experiência de longos anos em Unidades de Monitorização Vídeo-Eletrencefalográfica (Lüders et al., 1998). Isto significa que sua classificação se baseia simplesmente nas características semiológicas dos eventos, os quais deixam de apresentar qualquer conotação anatômica ou patofisiológica. O Quadro 4 contém os três subgrupos de crises epiléticas, considerando as crises isoladas ou auto-limitadas, as repetidas configurando status epilepticus e os fatores precipitantes envolvidos nas crises reflexas, que podem desencadear crises focais ou generalizadas. No Quadro 5 está a lista dos diferentes tipos de crises.

Quadro 4. Classificação das Crises Epiléticas (Engel, 2001)

- Crises auto-limitadas
 - Crises generalizadas
 - Crises focais
 - Crises contínuas
 - Status epilepticus generalizado
 - Status epilepticus focal
 - Fatores precipitantes envolvidos nas crises reflexas
-

CRISES GENERALIZADAS

Crises generalizadas são aquelas cuja semiologia inicial indica o envolvimento de áreas encefálicas amplas de ambos os hemisférios cerebrais. Segundo a nova proposta de classificação o termo convulsão, significando episódios de contração muscular excessiva e anormal, mantida ou interrompida, usualmente bilateral, não deve ser utilizado desde que se trata primariamente de um termo leigo e usado inapropriadamente em muitas situações de crises com fenômenos motores.

CRISES TÔNICO-CLÔNICAS

As crises tônico-clônicas (também chamadas crises de grande mal) são caracterizadas por con-

Quadro 5. Classificação das Crises Epiléticas. Tipos de crises auto-limitadas (Engel, 2001)

- Crises generalizadas
- Crises tônico-clônicas (incluindo as iniciadas com fase clônica ou mioclônica)
- Crises clônicas (com e sem manifestações tônicas)
- Crises tônicas
- Crises de ausências típicas
- Crises de ausências atípicas
- Crises de ausências mioclônicas
- Espasmos
- Crises mioclônicas
- Mioclonias palpebrais (com e sem ausências)
- Crises mioclono-atônicas
- Mioclonias negativas
- Crises atônicas
- Crises reflexas nas síndromes de epilepsias generalizadas
- Crises focais**
- Crises neonatais
- Crises focais sensitivo-sensoriais
 - com sintomas sensitivo-sensoriais elementares
 - com sintomas experienciais
- Crises motoras focais
 - com sinais motores elementares clônicos
 - com sinais motores tônicos assimétricos
 - crises com automatismos típicos do lobo temporal
 - crises com automatismos hipercinéticos
 - crises com mioclonias negativas focais
 - crises motoras inibitórias
- Crises gelásticas
- Crises hemiclônicas
- Crises secundariamente generalizadas
- Crises reflexas em síndromes de epilepsias focais
- Crises contínuas**
- Status epilepticus generalizado
 - Status epilepticus tônico-clônico
 - Status epilepticus clônico
 - Status epilepticus de ausência
 - Status epilepticus tônico
 - Status epilepticus mioclônico
- Status epilepticus focal
 - Epilepsia partialis continua de Kojevnikov
 - Aura contínua
 - Status epilepticus límbico (Status psicomotor)
 - Status hemiconvulsivo com hemiparesia
- Estímulos precipitantes de crises reflexas**
- Estímulos visuais
 - Luz intermitente
 - Padrões
 - Outros estímulos visuais
- Pensamento
- Música
- Alimentação
- Praxia
- Estímulos sensitivo-sensoriais
- Estímulos proprioceptivos
- Leitura
- Água quente

tração tônica simétrica e bilateral seguida de contração clônica dos quatro membros usualmente associadas a fenômenos autonômicos como apnéia, liberação esfínteriana, sialorréia e mordedura de língua, durante cerca de um minuto. Na fase de contração tônica o ar pode ser expulso através da glote fechada, o que resulta no grito epiléptico. O período pós-crítico é caracterizado por confusão mental e sonolência.

CRISES CLÔNICAS

Crises clônicas são caracterizadas pela ocorrência de mioclonias repetidas a intervalos regulares, rítmicas, na frequência de 2-3 c/s ocorrendo durante vários segundos a minutos.

CRISES TÔNICAS

Trata-se de crises nas quais ocorre contração muscular mantida com duração de poucos segundos a minutos. Em geral, as crises tônicas duram de 10 a 20 segundos e podem comprometer apenas a musculatura axial (crises tônicas axiais) ou também a das raízes dos membros (crises tônicas axorizoméricas) ou então todo o corpo, configurando a crise tônica global.

CRISES DE AUSÊNCIAS TÍPICAS

Crises de ausência típica consistem de breves episódios de comprometimento de consciência acompanhados por manifestações motoras muito discretas como automatismos orais e manuais, piscamento, aumento ou diminuição do tônus muscular e sinais autonômicos. Duram cerca de 10 a 30 segundos e apresentam início e término abruptos, ocorrendo, em geral, várias vezes ao dia. São desencadeadas por hiperventilação, ativação de tal forma importante que a não observação da crise clássica durante a hiperventilação por 3 a 5 minutos em um paciente não tratado, deve colocar em dúvida este diagnóstico.

CRISES DE AUSÊNCIAS ATÍPICAS

Nestas crises o comprometimento da consciência é menor, o início e término são menos abruptos e o tono muscular mostra-se frequentemente alterado. Em geral, não são desencadeadas pela hiperpnéia.

CRISES DE AUSÊNCIAS MIOCLÔNICAS

Crises de ausências acompanhadas de perda de consciência e manifestações motoras importantes que incluem abalos mioclônicos bilaterais dos ombros, braços e pernas associados à contração tônica discreta a qual ocasiona elevação dos membros superiores, os mais acometidos pelo fenômeno motor.

ESPASMOS

Também denominados espasmos epilépticos, são caracterizados por contração tônica rápida, com duração de 1 a 15 segundos, da musculatura do pescoço, tronco e membros podendo assumir caráter em flexão ou em extensão. Esta contração é usualmente mais mantida do que as mioclonias, mas não tão prolongada como nas crises tônicas (sua duração é de cerca de 1s). Podem ocorrer formas limitadas com contração da musculatura facial ou queda da cabeça. Ocorrem em salvas, especialmente ao despertar e durante sonolência. No lactente, são frequentemente acompanhados de choro e quando não presenciados pelo médico podem ser confundidos com cólicas, um diagnóstico que pode retardar a terapêutica adequada comprometendo o prognóstico.

CRISES MIOCLÔNICAS

Mioclonias são contrações musculares súbitas, breves (< 100 ms), que se assemelham a choques. Podem afetar a musculatura facial, o tronco, uma extremidade, um músculo ou um grupo muscular e podem ser generalizadas, ocorrendo de forma isolada ou repetida. As crises mioclônicas são frequentemente precipitadas por privação de sono, despertar ou adormecer.

MIOCLONIAS PALPEBRAIS

Consistem em contrações rápidas das pálpebras ao fechamento dos olhos, o que ocasiona piscamento rápido, acompanhado de desvio dos globos oculares para cima. Este fenômeno pode aparecer de forma isolada ou ser acompanhado de crises de ausências muito breves com duração de apenas alguns poucos segundos.

CRISES MIOCLONO-ATÔNICAS

Encontradas principalmente em epilepsias da infância, estas crises são caracterizadas por abalos

mioclônicos nos membros superiores, geralmente em flexão, seguidos de perda do tônus muscular com queda da cabeça e flexão dos joelhos.

MIOCLONIAS NEGATIVAS

São episódios curtos (< 500 ms) de atonia muscular provavelmente decorrentes de inibição súbita da inervação tônica dos motoneurônios alfa. Na maioria dos casos descritos na literatura o fenômeno de mioclonias negativas generalizadas esteve presente em anormalidades cerebrais difusas como na doença de Lafora e nas encefalopatias mitocondriais enquanto as mioclonias negativas focais ocorrem em distúrbios da região perirrolândica, como nas displasias corticais e na síndrome de Rasmussen.

CRISES ATÔNICAS

Caracterizadas por perda ou diminuição súbita do tônus muscular envolvendo a cabeça, tronco, mandíbula ou membros, as crises atônicas são decorrentes de perda do tônus postural podendo promover queda lenta se o indivíduo estiver em pé.

CRISES FOCAIS

Crises focais são aquelas cujas manifestações clínicas indicam o envolvimento inicial de apenas uma parte de um hemisfério cerebral. As crises focais podem, com a propagação das descargas, evoluir para crises tônico-clônicas generalizadas. É o que se chama crise focal com generalização secundária. Os sinais subjetivos que antecedem uma crise observável e que o paciente é capaz de descrever constituem a aura. A aura pode ocorrer de forma isolada constituindo uma crise sensitivo-sensorial.

CRISES FOCAIS SENSITIVO-SENSORIAIS

Incluem sintomas simples, ou seja, aqueles que envolvem apenas uma modalidade sensorial primária (elementares) e mais elaborados (complexos).

COM SINTOMAS SENSITIVO-SENSORIAIS ELEMENTARES

Neste grupo o fenômeno epiléptico é representado por auras (uma vez que tratam-se de manifestações subjetivas, que não são detectáveis por um observador). Entre elas figuram crises

sensitivas (parestésias, dor e sensações viscerais como a sensação epigástrica) e as crises sensoriais (visuais, auditivas, olfatórias, gustativas).

COM SINTOMAS EXPERIENCIAIS

Consistem de alucinações multisensoriais que configuram "experiências" e incluem fenômenos perceptuais afetivos (medo, depressão, alegria e mais raramente, raiva) e manifestações mnemônicas envolvendo ilusões e alucinações cuja qualidade é similar àquelas experimentadas normalmente, porém reconhecidas pelo indivíduo como algo que ocorre fora do contexto real e às vezes de conteúdo extraordinariamente vívido. Neste grupo encontramos fenômenos como déjà e jamais vu, déjà e jamais entendu, déjà e jamais vécu (sensação de familiaridade e estranheza de cenas, sons e experiências de vida), estados de sonho e alucinações complexas.

CRISES MOTORAS FOCAIS

Crises motoras são aquelas nas quais os fenômenos motores constituem a manifestação predominante na semiologia crítica.

COM SINAIS MOTORES ELEMENTARES CLÔNICOS

São caracterizadas por contrações musculares que recorrem de forma regular a intervalos menores do que 1 a 2 s. Crises com sinais motores elementares clônicos são originadas, quase sempre, pela ativação do córtex motor primário contralateral.

CRISES MOTORAS TÔNICAS ASSIMÉTRICAS

São crises em que a contração desigual ou assíncrona de grupos musculares de ambos os lados do corpo produz posturas assimétricas decorrentes da contração tônica de um único membro, de um hemicorpo ou dos quatro membros. Usualmente breves, durando 10 a 40s, têm início abrupto e podem ser acompanhadas por grito ou murmúrio. A consciência em geral é preservada e não há confusão pós crítica.

CRISES COM AUTOMATISMOS TÍPICOS DO LOBO TEMPORAL

Automatismos são movimentos coordenados e repetitivos que se assemelham a movimentos

voluntários. Em geral, nas crises do lobo temporal, os automatismos envolvem as partes distais dos membros, particularmente os dedos, mãos, língua e lábios (oro-alimentares) e freqüentemente, mas não sempre, são associados a comprometimento da consciência.

CRISES COM AUTOMATISMOS HIPERCINÉTICOS

Nestas, o movimento afeta principalmente a parte proximal dos membros, o que resulta em movimentos importantes os quais, quando rápidos, parecem violentos. Incluem movimentos como pedalar, de impulsão pélvica e de balanceio de todo ou de parte do corpo.

CRISES COM MIOCLONIAS NEGATIVAS FOCAIS

Caracterizam-se por breves períodos de atonia focal com perda do tônus postural que podem ser evidenciados quando o paciente exerce uma atividade tônica com a parte do corpo afetada pelo fenômeno motor negativo.

CRISES MOTORAS INIBITÓRIAS

Embora raramente observados como manifestações críticas, paresia de membros ou períodos de afasia (crises afásicas) podem ser decorrentes de descargas epiléticas repetitivas envolvendo o córtex motor.

CRISES GELÁSTICAS

Nestas crises o riso, de caráter incomum, esteotipado e inapropriado, constitui o fenômeno complexo mais importante das manifestações críticas. Classicamente associadas aos hamartomas hipotalâmicos, podem também ser verificadas em epilepsias dos lobos frontal ou temporal.

CRISES HEMICLÔNICAS

São crises que apresentam todas as características clínicas das crises generalizadas tônico-clônicas, porém as manifestações motoras são observadas unicamente ou de modo predominante em um só lado do corpo. Quando estas crises são prolongadas podem cursar com dano hemisférico, configurando a síndrome da hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia.

CRISES SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS

Consistem de crises tônico-clônicas generalizadas geralmente assimétricas precedidas pela versão da cabeça e dos olhos para o lado contralateral ao início crítico.

As informações referentes à proposta de classificação podem ser encontradas no endereço eletrônico <http://www.epilepsy.org/ctf>.

ESTADO ATUAL DA CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

A proposta da ILAE de 2001 tem sido objeto de acirrada discussão conceitual (Wolf, 2003; Engel, 2003; Lüders et al. 2003; Berg e Blackstone, 2003; Avanzini, 2003) e está longe de ser resolvida. Um dos objetivos da atual Diretoria do órgão é finalizar o trabalho da Classificação nos próximos três anos. É possível que sejam produzidos instrumentos de classificação diferentes: uma classificação taxonômica com finalidades científicas e um manual diagnóstico flexível para propósitos práticos.

REFERÊNCIAS

1. Avanzini G. Of cabbages and kings: do we really need a systematic classification of epilepsies? *Epilepsia* 2003; 44(1): 12-3.
2. Berg AT, Blackstone NW. Of cabbages and kings: perspectives on classification from the field of systematics. *Epilepsia* 2003; 44(1): 8-12.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
4. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(4): 592-6.
5. Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42 (6): 796-803.
6. Engel Jr. J. Reply to Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology and concepts. *Epilepsia* 2003; 44(1): 4-6.
7. Engel J Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9):1558-68.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4): 470-2.

9. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-1013.
10. Lüders H, Najm I, Wyllie E. Reply to "Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology and concepts. *Epilepsia* 2003; 44(1): 6-8.
11. Wolf P. Of cabbages and kings. Some considerations on classification, diagnostic schemes, semiology and concepts. *Epilepsia* 2003; 44(1):1-13.

CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS E SÍNDROMES EPILÉPTICAS

ELZA MÁRCIA TARGAS YACUBIAN

RESUMO

Objetivos: A Classificação das Epilepsias e Síndromes Epilépticas de 1989 é ainda a classificação oficialmente aceita pela International League against Epilepsy (ILAE). Entretanto, o Grupo de Trabalho em Classificação e Terminologia daquele órgão tem discutido e publicado suas avaliações em um processo dinâmico cujo objetivo maior é a identificação dos estudos necessários para a elucidação das incertezas permitindo a elaboração de novas classificações com bases sólidas.

Métodos: Revisão das comunicações da ILAE de 1989, 1993, 2001, 2005 e 2006 relacionadas à classificação das epilepsias.

Resultados e conclusões: Apresentamos e discutimos as síndromes epilépticas listadas segundo a idade de início em 2006. Considere este texto como um resumo dos aspectos que estão sendo considerados pela ILAE na preparação de uma nova classificação das epilepsias e síndromes epilépticas.

Unitermos: Síndromes epilépticas; definições; classificações.

ABSTRACT

Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes

Objective: The 1989 Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes is still the official classification accepted by the International League against Epilepsy (ILAE). However, its Task Force on Classification and Terminology has been discussing and publishing its evaluations in an ongoing dynamic process aiming at the identification of research necessary to clarify remaining issues of uncertainty to pave the way for new classifications.

Methods: Review of the 1989, 1993, 2001, 2005 and 2006 communications of the ILAE regarding epilepsy classification.

Results and conclusions: Epilepsy syndromes as listed in 2006 by age of onset and related conditions is presented and discussed. This text needs to be considered as a review of the aspects that have been discussed by the ILAE in the preparation of a new classification of epilepsy syndromes and epilepsies.

Key words: Epilepsy syndromes; definitions; classifications.

DEFINIÇÕES

Há duas definições de epilepsia: uma conceitual e a outra, operacional, a qual foi proposta para estudos epidemiológicos.

Definição conceitual: Epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. Como a epilepsia não é uma entidade nosológica única, mas advém de várias condições diferentes que ocasionam disfunção cerebral, alguns preferem o uso do termo no plural "epilepsias", mas a Comissão de Terminologia da International League against Epilepsy (ILAE) preconiza seu uso no singular, embora reconheça esta diversidade⁸. Os três elementos necessários para a definição de epilepsia estão no Quadro 1.

Definição operacional: Epilepsia é uma condição caracterizada por crises epiléticas recorrentes (duas ou mais), não provocadas por qualquer causa imediata⁴. Crises múltiplas que ocorrem em período de 24 horas são consideradas evento único. Um episódio de status epilepticus é considerado um evento único⁴.

Uma síndrome epilética é definida como um distúrbio epilético caracterizado pela presença de sinais e sintomas complexos que definem uma condição *epilética única*⁵. Os sinais e sintomas podem ser clínicos (como história, idade de início, tipos de crises e modo de aparecimento das mesmas, natureza progressiva ou não, achados neurológicos e neuropsicológicos), achados de exames complementares como EEG e estudos de neuroimagem, mecanismos patofisiológicos e bases genéticas.

CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS E SÍNDROMES EPILEPTICAS

A Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas da ILAE3 de 1989 considera quatro grupos de epilepsias:

1. Epilepsias e síndromes relacionadas à localização, parciais ou focais
 - idiopáticas
 - sintomáticas
 - criptogênicas
2. Epilepsias e síndromes generalizadas
 - idiopáticas
 - criptogênicas ou sintomáticas
 - sintomáticas
 - etiologias não específicas
 - etiologias específicas
3. Epilepsias e síndromes indeterminadas se focais ou generalizadas
 - com sinais e sintomas de crises generalizadas e focais
 - sem sinais inequívocos de crises generalizadas ou focais
4. Síndromes especiais
 - crises relacionadas à situações

Quanto à etiologia, esta Classificação definiu as *epilepsias idiopáticas*, ou seja, aquelas sem substrato lesional, provavelmente relacionadas à predisposição genética. Idiopático é um termo que significa que a própria epilepsia é a doença e não um sintoma de alguma outra condição. Para definir uma epilepsia como idiopática, devemos não apenas excluir achados da história clínica, dos exames físico e neurológico bem como dos testes neurofisiológicos e de neuroimagem sugestivos de natureza sintomática, como também são necessários sinais eletro-clínicos altamente sugestivos da natureza idiopática. O diagnóstico

Quadro 1. Elementos necessários para a definição de epilepsia.

1. História de pelo menos uma crise	A crise não necessita ser "não provocada" desde que exista uma predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas
2. Predisposição persistente do cérebro	É a parte mais importante do conceito. Assim, a ocorrência de apenas uma crise, desde que exista a probabilidade aumentada de recorrência da mesma, é suficiente para o diagnóstico de epilepsia
3. Condições associadas	Alterações neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais podem estar presentes em algumas pessoas com epilepsia

deste grupo será baseado tanto em elementos positivos como negativos.

As formas idiopáticas se contrapõem às *epilepsias sintomáticas*, nas quais as crises representam um sintoma de lesão estrutural do sistema nervoso. O diagnóstico deste grupo exige a constatação de sinais clínicos que documentem a patologia cerebral subjacente à epilepsia e será baseado em elementos positivos.

A Classificação de 1989 considerou ainda as epilepsias *criptogênicas*, termo que significa que a etiologia da epilepsia é desconhecida ou indeterminada através dos métodos diagnósticos atualmente disponíveis, porém há dados que sugerem que as mesmas são provavelmente relacionadas a um substrato lesional.

Desde a publicação e a adoção desta proposta de 1989 como a classificação oficial das Epilepsias e Síndromes Epilépticas da ILAE seu Comitê Executivo em Classificação e Terminologia tem discutido propostas visando à adoção do formato final do esquema de uma nova Classificação^{1,2,6,9,10}. Nesta revisão consideraremos as publicações de 1989³, 1993⁴, 2001⁵, 2005⁸ e 2006⁷.

No transcorrer da última década houve necessidade da configuração dos conceitos de síndrome e de doença epiléptica⁵. Uma *síndrome epiléptica* compreende vários sinais e sintomas que definem uma condição epiléptica única que pode apresentar etiologias diferentes, enquanto as *doenças epilépticas* são condições patológicas que apresentam etiologia única e bem definida. Quando, por exemplo, uma síndrome idiopática tem seu gene reconhecido, ela transforma-se numa doença epiléptica. É possível que, num futuro próximo provavelmente todas as epilepsias idiopáticas se transformarão em doenças epilépticas, pois terão reconhecido seu substrato genético. O novo esquema de Classificação contempla os dois conceitos, contidos respectivamente nos eixos 3 e 4, ou seja, a Classificação das Síndromes Epilépticas e a Classificação Etiológica das Doenças Frequentemente Associadas a Crises ou Síndromes Epilépticas⁵.

- Eixo 1
 - Fenomenologia ictal: Glossário descritivo da fenomenologia ictal
- Eixo 2
- Tipos de crises: Lista das crises epilépticas
- Eixo 3
 - Síndromes: Lista das síndromes epilépticas
- Eixo 4

- Etiologia: Classificação das doenças frequentemente associadas a crises ou síndromes epilépticas

- Eixo 5
- Grau de comprometimento (adaptada da OMS)

Nesta nova proposição, o termo *focal* substitui os termos *parcial* e *relacionado à localização* da Classificação de 1989. Nela figuram as *epilepsias idiopáticas*, ou seja, aquelas com predisposição genética e as epilepsias sintomáticas, ou seja, as relacionadas a lesões estruturais estão agora subdivididas em epilepsias límbicas e neocorticais. No último grupo aparece ainda o novo conceito de epilepsias provavelmente sintomáticas que substitui o termo criptogênico da Classificação hoje utilizada⁵. Todas as formas de epilepsias reflexas, tanto focais como generalizadas, aparecem agrupadas, enquanto oficialmente é reconhecido o conceito das encefalopatias epilépticas representadas por formas de epilepsia que se instalam em geral em crianças previamente normais e que cursam com deterioração cognitiva e déficits neurológicos progressivos. Nelas, acredita-se que a anormalidade persistente da atividade elétrica cerebral ao promover modificações sinápticas seja responsável por alterações permanentes nos circuitos cerebrais⁵. Finalmente, foram agrupados fenômenos epilépticos que não obrigam o diagnóstico de epilepsia como as crises febris (termo que substitui convulsão, termo leigo não específico por vezes aplicado de forma inapropriada na descrição da fenomenologia crítica nesta situação).

CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS E SÍNDROMES EPILEPTICAS⁵

1. Epilepsias focais idiopáticas
2. Epilepsias focais familiares
3. Epilepsias focais sintomáticas
4. Epilepsias generalizadas idiopáticas
5. Epilepsias reflexas
6. Encefalopatias epilépticas
7. Epilepsias mioclônicas progressivas
8. Crises que não obrigam o diagnóstico de epilepsia

Em setembro de 2006, o Grupo de Trabalho em Classificação e Terminologia da ILAE publicou um novo comunicado no qual apresenta a lista das síndromes epilépticas de acordo com a idade

de início das crises e outras condições a elas relacionadas⁷. Estas síndromes foram graduadas pelos participantes da Comissão de forma preliminar de 1 a 3, sendo 3 as síndromes melhor definidas. Estes resultados são apresentados no Quadro 2.

Finalizando sua proposição de 2006, o Grupo de Trabalho em Classificação e terminologia lista

os termos que provavelmente englobam várias síndromes epilépticas que apresentam características em comum: Epilepsias autossômicas dominantes; Encefalopatias epilépticas; Epilepsias generalizadas com crises febris plus; Epilepsias generalizadas idiopáticas; Epilepsias focais idiopáticas e Epilepsias reflexas. Estes grupos poderiam ser utilizados no desenvolvimento de

Quadro 2. Síndromes epilépticas listadas de acordo com a idade de início e condições relacionadas (ILAE, 2006)⁷

Período neonatal	Crises neonatais benignas familiares (3) Encefalopatia mioclônica precoce (3) Síndrome de Ohtahara (3)
Lactentes	Crises migratórias parciais do lactente (3) Síndrome de West (3) Epilepsia mioclônica do lactente (3) Crises infantis benignas (3) Síndrome de Dravet (3)
Infância	Encefalopatia mioclônica em desordens não progressivas (3) Epilepsia occipital benigna da infância de início precoce (tipo Panayiotopoulos) (3) Epilepsia com crises mioclono-astáticas (3) Epilepsia benigna da infância com descargas centrotemporais (3) Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut) (1) Epilepsia com ausências mioclônicas (2) Síndrome de Lennox-Gastaut (3) Encefalopatia epiléptica com descargas de espícula-onda contínuas durante o sono incluindo a síndrome de Landau-Kleffner (3) Epilepsia ausência da infância (3)
Adolescência	Epilepsia ausência juvenil (3) Epilepsia mioclônica juvenil (3) Epilepsias mioclônicas progressivas (3)
Relação com idade menos específica	Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante (3) Epilepsias do lobo temporal familiar (3) Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal (2) Síndrome de Rasmussen (3) Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico (3)
Condições epilépticas especiais	Epilepsias focais sintomáticas não especificadas de outra forma Epilepsia apenas com crises tônico-clônicas generalizadas Epilepsias reflexas <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia occipital fotossensível (2) - Epilepsia primária da leitura (3) - Epilepsia da água quente em lactentes (3)
Condições com crises epilépticas que não requerem o diagnóstico de epilepsia	Crises febris plus Epilepsia focal familiar com focos variáveis (3) Crises neonatais benignas (2) Crises febris (3)

uma nova classificação ou na modificação da classificação atual das epilepsias e síndromes epiléticas.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS EPILÉPTICAS

No eixo 4 da proposta de 2015 estão classificadas as doenças freqüentemente associadas a crises ou síndromes epiléticas, ou seja, as etiologias das epilepsias, como: 1. Epilepsias mioclônicas progressivas (como a doença de Lafora, a doença de Unverricht-Lundborg); 2. Distúrbios neurocutâneos (como o complexo da esclerose tuberosa, a neurofibromatose); 3. Malformações do desenvolvimento cortical (como a displasia cortical focal, as heterotopias corticais, a esquizencefalia e polimicrogiria); 4. Outras malformações corticais (distúrbios de malformações complexas, como a síndrome de Aicardi); 5. Tumores (como os tumores indolentes do sistema nervoso - ganglioglioma, tumor neuroepitelial disembrionário); 6. Anormalidades cromossômicas (como a síndrome do cromossomo 15 em anel); 7. Doenças mendelianas monogênicas com mecanismos patogênicos complexos (como as síndromes de Angelman e Rett); 8. Doenças metabólicas hereditárias (como a hiperglicemia não cetótica); 9. Encefalopatias não progressivas de natureza isquêmica ou lesões anóxicas ou infecciosas pré ou perinatais; 10. Outros fatores pós-natais como traumatismo craniano, abuso de álcool e drogas, acidentes vasculares e 11. Miscelânea como doença celíaca, doença de Alzheimer entre outras.

As informações referentes à esta proposta de classificação podem ser encontradas no endereço eletrônico <http://www.epilepsy.org/ctf>.

ESTADO ATUAL DA CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS E SÍNDROMES EPILÉPTICAS

A proposta da ILAE de 2001 tem sido objeto de acirrada discussão conceitual e está longe de

ser resolvida^{1,2,5,6,7,8,9,10}. Um dos objetivos da atual Diretoria do órgão é finalizar o trabalho da Classificação nos próximos três anos. É possível que sejam produzidos instrumentos de classificação diferentes: uma classificação taxonômica com finalidades científicas e um manual diagnóstico flexível para propósitos práticos.

REFERÊNCIAS

1. Avanzini G. Of cabbages and kings: do we really need a systematic classification of epilepsies? *Epilepsia* 2003; 44(1): 12-3.
2. Berg AT, Blackstone NW. Of cabbages and kings: perspectives on classification from the field of systematics. *Epilepsia* 2003; 44(1): 8-12.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
4. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(4): 592-6.
5. Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42 (6): 796-803.
6. Engel Jr. J. Reply to Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology and concepts. *Epilepsia* 2003; 44(1): 4-6.
7. Engel J Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9):1558-68.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4): 470-2.
9. Lüders H, Najm I, Wyllie E. Reply to "Of cabbages and kings:some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology and concepts. *Epilepsia* 2003; 44(1): 6-8.
10. Wolf P. Of cabbages and kings. Some considerations on classification, diagnostic schemes, semiology and concepts. *Epilepsia* 2003; 44(1):1-13.

O ELETRENCEFALOGRAMA NA CARACTERIZAÇÃO DAS SÍNDROMES EPILÉPTICAS

REGINA MARIA FRANÇA FERNANDES

INTRODUÇÃO

O eletrencefalograma (EEG) consiste no registro da atividade elétrica cerebral, captada no couro cabeludo, sendo assim o método de investigação mais específico para o diagnóstico das epilepsias, por demonstrar os potenciais elétricos anormais característicos dos diversos tipos de crises e síndromes epiléticas. Técnicas de neuroimagem estrutural e funcional, nas duas últimas décadas, impingiram grande avanço à epileptologia, no que tange ao diagnóstico topográfico e etiológico, bem como, ao tratamento das epilepsias. Entretanto, o EEG nunca perdeu seu papel crucial na abordagem do paciente epilético, contando com a grande vantagem da simplicidade técnica e do baixo custo do método, ao par com sua alta especificidade comparada a outros métodos complementares de diagnóstico.

Os avanços tecnológicos permitiram grande aprimoramento na eletrencefalografia, com os sistemas digitais, os registros sincronizados com vídeo, os sistemas de multicanais, chegando-se atualmente aos equipamentos de monitoração wireless. Toda esta inovação tecnológica, acoplada ao desenvolvimento da neuroimagem, possibilitou um salto incomparável no desenvolvimento da cirurgia da epilepsia, auxiliada pelos registros com EEG invasivo, das placas e estrias subdurais aos eletrodos profundos. Entretanto, a avaliação rotineira do EEG de superfície é o cenário mais comum na prática da epileptologia clínica e se presta ao diagnóstico e condução do tratamento da maior parte das síndromes epiléticas. O uso do EEG de rotina no diagnóstico

das epilepsias é o alvo principal deste capítulo, ficando os detalhes referentes à técnica da eletrencefalografia reservados para outro capítulo neste curso.

O FOCO EPILÉPTICO

Em eletrencefalografia, o termo usado para exprimir o que classicamente se designou de foco epilético é "paroxismo epileptiforme". Tais grafoelementos correspondem aos potenciais elétricos anormais, produzidos na intimidade do córtex cerebral, em decorrência de despolarizações hipersincrônicas dos neurônios envolvidos no circuito elétrico hiper-excitável que caracteriza a epilepsia. Tal circuito pode ser mais ou menos circunscrito, levando ao registro de paroxismos epileptiformes em um número limitado de eletrodos do EEG, como ocorre nas epilepsias focais, ou envolver todos os eletrodos de registro no escalpo, mesmo que em intensidades diferentes, como se observa nas chamadas epilepsias generalizadas.

Paroxismos epileptiformes são ondas cerebrais que se destacam por sua morfologia diferente da atividade elétrica cerebral, com aspecto mais pontiagudo, com amplitude habitualmente mais elevada e composição variável em relação à linha de base do EEG, tendo componentes negativos (deflexão acima da linha de base) e positivos (deflexão abaixo da linha de base). Costumam também ser acoplados, ou seguidos por ondas lentas, diferentes das que se observa na atividade elétrica normal do indivíduo. A figura 1-A esquematiza diferenças entre um paroxismo epilep-

tiforme e um trecho de atividade de base normal, contendo ondas isoladas de maior amplitude. Note-se que as ondas normais mantêm-se dentro da freqüência da atividade circunvizinha e, mesmo o componente central mais destacado por amplitude tem a fase de ascensão com inclinação semelhante à da fase de descida, o que não se observa no grafoelemento epileptiforme. A propósito, o termo epileptiforme é usado para exprimir um potencial que habitualmente é encontrado em contexto de epilepsias, porém, o simples achado deste tipo de ondas no EEG não permite a inferência de que o indivíduo que as apresente tenha crises epiléticas.

Paroxismos epileptiformes podem se manifestar como as chamadas "pontas" ou espículas (do Inglês, spikes), ou como "ondas agudas" (do Inglês, sharp waves). A duração das pontas situa-se entre 20 e 70 milissegundos, de acordo com a Federação Internacional de Sociedades de Neurofisiologia Clínica¹. Tais ondas, além de seu ápice pontiagudo, seu caráter bifásico ou polifásico em relação à linha de base, têm duração inferior a 2,2 milímetros, na velocidade padrão de registro do EEG (30 mm/segundo) em que 1 milímetro corresponde ao tempo de 33 milissegundos de traçado. As ondas agudas são potenciais semelhantes às pontas ou espículas, com duração acima de 70 e até 200 milissegundos, o que significa uma base com extensão maior do que 2,2 e inferior a 6,5 milímetros, na linha de registro do EEG de rotina. Outras variedades de paroxismos epileptiformes são as combinações de pontas com ondas lentas, de ondas agudas com ondas lentas, as polipontas e as polipontas-ondas lentas, conforme esquematizado na figura 1-B.

Os registros de EEG de rotina em pacientes epiléticos costumam mostrar paroxismos epileptiformes de duração limitada, sem correlação com sintomas e/ou sinais de crises epiléticas. Tais elementos correspondem a despolarizações subliminares do tecido neuronal hiper-excitável gerador das crises epiléticas, no período entre as crises clínicas, quando estes focos, além do relato das crises pelo paciente ou terceiros, são os elementos utilizados na confirmação de uma hipótese diagnóstica de epilepsia. Estes paroxismos epileptiformes assintomáticos e limitados em sua duração são designados de "interictais" (figuras 1B e 2A). Já os potenciais que se correlacionam com manifestações clínicas de crises epiléticas são designados paroxismos

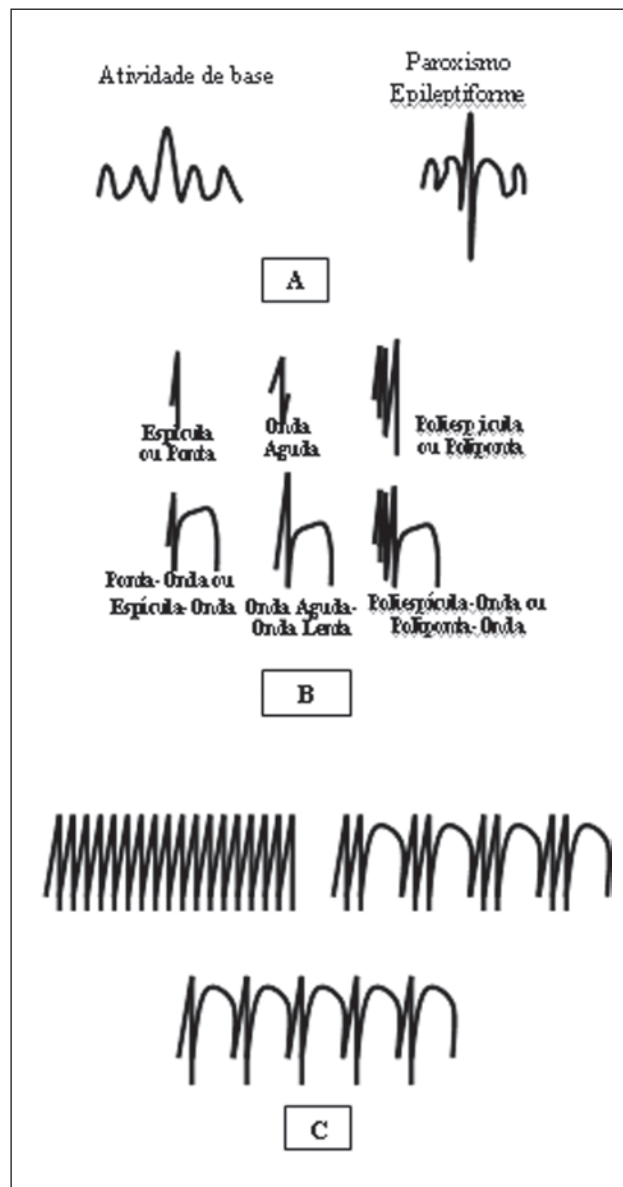


Figura 1 : paroxismos epileptiformes versus atividade de base do EEG (A); paroxismos epileptiformes interictais (B); paroxismos epileptiformes ictais (C)

epileptiformes ictais (também chamados de descargas críticas) e apresentam, além de maior duração (e.g, superior a 10 segundos), alguns aspectos que são sugestivos de sua natureza ictal. O aspecto característico mais comum das descargas críticas, especialmente aquelas de origem focal, ou regional, são atividades rítmicas, em diferentes faixas de freqüência, com mudanças de amplitude, morfologia, freqüência e área de projeção, no decorrer do fenômeno crítico (figura 1-C). Uma súbita redução de amplitudes com registro de ritmos rápidos de baixa voltagem (dessincronização) no (s) eletrodo (s) do escalpo

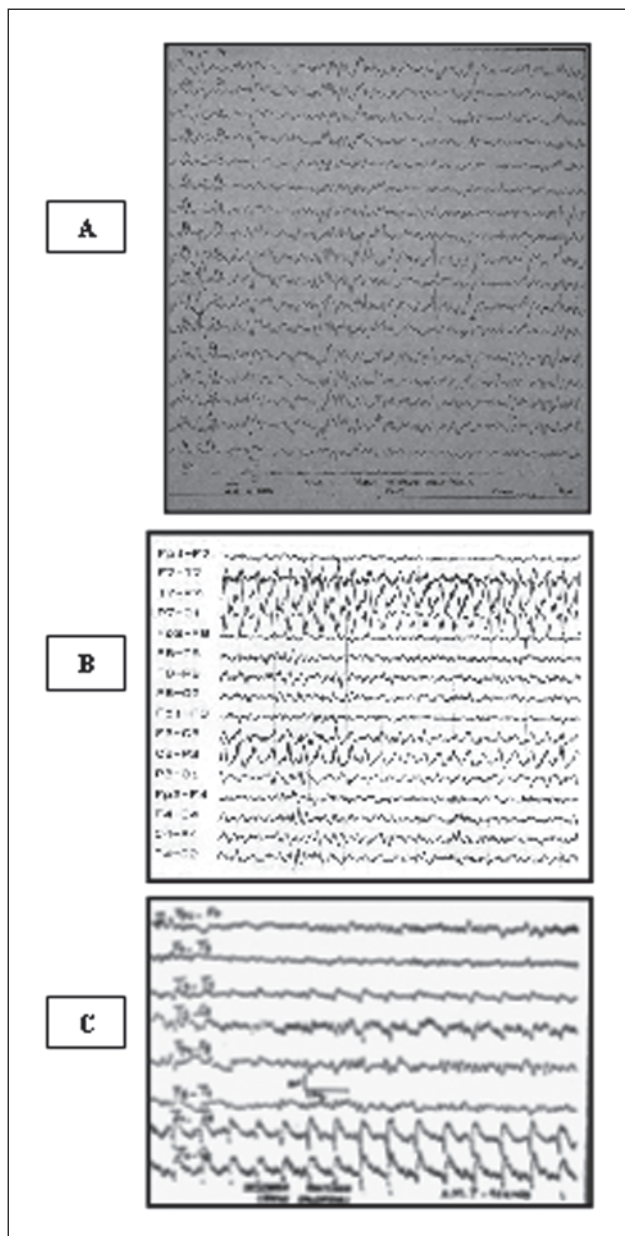


Figura 2: Pontas e ondas agudas interictais em epilepsia temporal (A); Crise eletroclínica com atividade delta rítmica pontiaguda máxima em região temporal posterior esquerda (B); Crise eletroclínica com pontas rítmicas em região têmporo-occipital direita (C)

onde a crise se inicia, também pode ser o elemento indicativo de uma crise epiléptica detectada pelo EEG. Por outro lado, trechos de intensa depressão na voltagem dos ritmos, por vezes, sugerindo um silêncio elétrico transitório (eletrodecremento) pode ser observado logo após o término de uma atividade rítmica ictal, o que corrobora a natureza crítica do fenômeno previamente registrado. Embora mais comumente visto

na seqüência de descargas críticas generalizadas, este eletrodecremento também pode ocorrer de forma localizada, nas epilepsias focais. Exemplos de descargas críticas focais e generalizadas são observados nas figuras 2, 4A, 4B, 6A e 6B. As descargas críticas, quando associadas a fenômeno epiléptico evidente ou referido pelo paciente são designadas "crises eletroclínicas". Por outro lado, descargas críticas podem ocorrer sem clara evidência ou percepção do paciente da ocorrência de uma crise epiléptica. Neste caso, são designadas "crises eletrográficas", podendo tratar-se de um fenômeno epiléptico que não chegou a atingir o "limiar" de expressão clínica. Em alguns casos, o evento simplesmente pode não ter sido percebido pelo paciente e por terceiros, resultando na descrição de uma crise eletrográfica quando a mesma poderá ter sido, de fato, eletroclínica.

O EEG NAS EPILEPSIAS FOCAIS

O EEG nas epilepsias focais pode ser normal, sem alterações da atividade de base e sem paroxismos interictais ou ictais, o que não invalida o diagnóstico de epilepsia, que tem no quadro clínico sua base principal. Porém, a normalidade de um registro aleatoriamente obtido ao longo do tempo, em pacientes com epilepsia focal depende do tipo de epilepsia, do uso de métodos de ativação para elicitar o surgimento de descargas (hiperventilação, privação de sono, registro em sono, fotoestimulação intermitente, etc..., como será melhor visto no capítulo sobre a técnica da eletrencefalografia), além de outros fatores, como o uso adequado, ou não, de drogas antiepilépticas e a realização do exame em período peri-ictal (próximo ao desencadear de crises ou após crises recentes). Também, a repetição de exames ao longo do tempo aumenta a chance de registro de anormalidades em um dos traçados obtidos durante o seguimento.

As alterações da atividade de base são mais características de epilepsias sintomáticas, podendo se manifestar como assimetrias de frequência e/ou amplitude dos ritmos, com tendência a aumento de ondas lentas e/ou depressão de ritmos fisiológicos (alfa posterior da vigília, ritmo beta fronto-central, grafoelementos do sono) em alguns ou em todos os eletrodos situados sobre o hemisfério onde as crises se originam. Em certos casos, observa-se um peculiar incremento da

atividade rápida (beta) em exagerada proporção relativa aos demais ritmos, nos eletrodos adjacentes a áreas de lesões corticais, especialmente em determinadas malformações do desenvolvimento cortical ou em áreas de leucomalácia. As alterações da atividade de base podem ser bilaterais, mesmo nas epilepsias focais, em períodos após crises recentes, particularmente, no caso de crises com generalização secundária, ou em decorrência do efeito das drogas antiepilépticas. Atividade beta monótona em maior incidência no traçado costuma ser observada em pacientes que fazem uso crônico de benzodiazepínicos ou barbitúricos, assim como, aumento no teor de ondas lentas pode ser provocado por níveis séricos elevados de fenitoína ou carbamazepina. A morfologia, localização e forma de incidência dos paroxismos interictais e ictais, associada à análise da atividade de base, podem guiar o eletrencefalografista para o diagnóstico de síndromes epiléticas focais específicas. A seguir, discutiremos os padrões mais característicos encontrados nas epilepsias focais idiopáticas (também citadas como Benignas da Infância) e nas epilepsias focais sintomáticas.

EPILEPSIAS FOCAIS IDIOPÁTICAS

As epilepsias focais idiopáticas incluídas na mais recente proposta de classificação internacional de síndromes epiléticas² são: -as crises neonatais benignas não familiares; -a epilepsia benigna com pontas centro-temporais; -a epilepsia benigna com pontas occipitais do tipo Panayotopoulos; -a epilepsia benigna com pontas occipitais do tipo Gastaut. Um aspecto característico do EEG nestas epilepsias da infância é a atividade de base normal, apesar de que, em casos selecionados, transtornos discretos desta atividade, ou decorrentes de lesões progressas, estacionárias e não relacionadas com a epilepsia, podem ser incluídos. Porém, tais situações são de exceção e demandam seguimento clínico-eletrográfico e com exames de neuroimagem mais longo, para o estabelecimento inequívoco de tal diagnóstico.

O EEG nas crises neonatais benignas não-familiares pode se mostrar normal, ou apresentar alterações discretas ou moderadas da atividade de base, no período de máxima expressão das crises. Elementos transitórios pontiagudos, de aspecto mais ou menos rítmico, em frequência

teta, podem ser vistos de forma multifocal, caracterizando o chamado teta pontiagudo alternante, descrito por Plouin & Anderson³.

O EEG tem enorme utilidade no diagnóstico das Epilepsias Benignas da Infância (EBI), em suas formas centro-temporal, ou rolândica, e nas formas occipitais. Quando os dados clínicos sugestivos de uma EBI são corroborados por um EEG característico, em geral, os exames de neuroimagem podem ser dispensados na avaliação do paciente, pois é comum que estes dois elementos sejam suficientes para o diagnóstico e seguimento da criança até a esperada remissão da epilepsia, o que, obviamente, deve ser ponderado caso a caso.

Na forma rolândica, mais típica da faixa etária de 2 a 12 anos, o achado característico no EEG, além de atividade de base normal, são os paroxismos epileptiformes compostos por pontas ou ondas agudas (50 a 100 msec), bifásicas, seguidas, ou não, por uma onda lenta, de médio a alto potencial, registradas nos eletrodos centrais e do vértex (C3-C4-Cz), bem como, temporais médios (T3-T4), com envolvimento de eletrodos frontais e parietais adjacentes (F3-F4-Fz-P3-P4-Pz). Estes paroxismos podem se registrar unilateralmente, sendo mais comum a bilateralidade, ou a mudança de lateralização preferencial, de um traçado para outro. Por vezes, podem se definir campos elétricos independentes entre os eletrodos centrais, com envolvimento do vértex (C3-Cz, por exemplo) e eletrodos temporais (T3, com campo em T5), ou parietais (P4-Pz), resultando em multifocalidade. Um aspecto característico dos focos epiléticos da EBI centro-temporal é sua grande ativação pelo sono não-REM, com expressivo aumento na incidência das descargas na fase II de sono, registrada em exame de rotina. As descargas podem ser muito abundantes no sono de ondas lentas, chegando aos limites de definição de um estado de mal elétrico (mais de 80% do tempo de registro), porém, no contexto da EBI rolândica, não é habitual atingir-se o critério para definição de estado de mal eletrográfico. O EEG de vigília, por outro lado, não evidencia quaisquer descargas, ou estas são esporádicas, sendo mandatório o traçado em sono, espontâneo ou induzido, nas crianças com suspeita de EBI com pontas centro-temporais. Uma característica muito citada nos focos epiléticos da EBI rolândica é o dipolo tangencial horizontal. Este é evidenciado pelo registro de pontas ou ondas

agudas positivas, em eletrodos da região frontal, em concomitância com os paroxismos epileptiformes eletronegativos, nos eletrodos rolândicos, temporais médios ou parietais (figura 3A).

Nas EBI occipitais, além da habitual normalidade da atividade de base, registram-se paroxismos de pontas ou ondas agudas, seguidas de ondas lentas, com máxima expressão nos eletrodos occipitais e campo em eletrodos temporais posteriores e parietais. Tais descargas podem se mostrar quase contínuas em vigília, com o paciente de olhos fechados, sem fixação visual, sendo atenuadas, ou bloqueadas com a abertura ocular e, principalmente, a fixação visual (figura 3B). Outra possibilidade em contextos de EBI occipital é o encontro de focos occipitais, também ativados pelo sono, em agrupamentos, como na EBI rolândica, que podem coexistir com focos semelhantes aos desta última forma (em áreas parietais, fronto-centrais e centro-temporais). Assim, admite-se hoje o conceito unificado das EBI, nas quais haveria uma hiperexcitabilidade cortical difusa, idade-relacionada, manifesta de forma variável e resultando em diferentes expressões clínico-eletrográficas, formas rolândicas puras, formas occipitais puras e formas mistas. A propósito, outras formas de EBI, além das citadas pela ILAE na classificação de 2012, são amplamente reconhecidas na literatura, como destaque para as EBI com potenciais somato-sensoriais extremos (forma parietal), a EBI com sintomas afetivos, a EBI frontal e a EBI do lactente⁴. Entretanto, além das similaridades gerais do EEG em todas as formas, a EBI rolândica e as occipitais correspondem à maioria dos casos na prática clínica.

Paroxismos típicos das EBI podem ser encontrados como traço genético, sem manifestação clínica de epilepsia, durante a infância, quando apenas 50% a 70% das crianças com pontas centro-temporais e parietais no EEG apresentam crises clínicas comprovadas⁵.

EPILEPSIAS FOCAIS SINTOMÁTICAS

As Epilepsias focais sintomáticas apresentam grande variedade quanto à expressão clínica, às manifestações eletrencefalográficas e o prognóstico. Detalhes clínico-eletrográficos sobre estas entidades serão abordados em capítulos específicos referentes às mesmas durante este curso.

A atividade de base do EEG pode ser normal ou desorganizada em graus variáveis, a depender

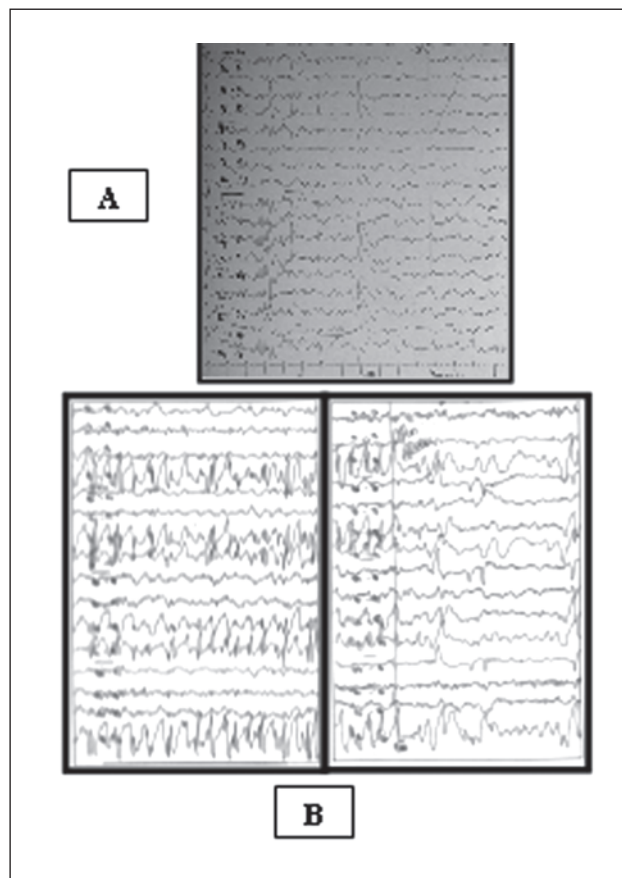


Figura 3: EBI com pontas parieto-temporais bilaterais, com predomínio à esquerda e foco tangencial à superfície, em atividade de base normal no sono II (A); Ponta-onda quase contínua bi-occipital, bloqueada com a abertura ocular (B) em EBI occipital.

da lesão estrutural envolvida na gênese da epilepsia, bem como, da disfunção cortical provocada por crises frequentes. Os achados mais comuns são assimetrias, com predomínio de ondas lentas e redução de ritmos rápidos nas áreas de projeção dos focos epilépticos, depressões de amplitude de todos os ritmos e aumento difuso de ritmo beta, por efeito de drogas antiepilépticas. Epilepsias focais sintomáticas devidas a malformações do desenvolvimento cortical podem se associar com atividade de base normal, nas pequenas displasias corticais focais, ou com grandes transtornos desta atividade em malformações lobares, multilobares, ou hemisféricas, quando a desorganização pode envolver o hemisfério contralateral. As epilepsias secundárias a neoplasias de baixo grau ou a DNT (tumor disemбриoplásico neuroepitelial) podem coexistir com atividade de base normal no EEG, sendo suas alterações transitórias, na dependência da descom-

pensação das crises. Por outro lado, os tumores malignos do sistema nervoso central, primários ou não, geram grande comprometimento dos ritmos cerebrais, que podem se expressar de forma difusa e assimétrica. Nos casos de epilepsia por lesões multifocais, decorrentes de gliose ou leucomalácea, devidas a encefalopatia hipóxico-isquêmica, a processos infecciosos e a traumatismo crânioencefálico, as anormalidades difusas da atividade de base são quase que a regra e, em muitos casos, há crises de origem multifocal, resultando em expressão mais generalizada da epilepsia, a despeito de sua base focal. Isto é o que se observa em situações típicas da epileptologia na infância em que lesões múltiplas provocam uma encefalopatia difusa, com focos múltiplos ou descargas secundariamente generalizadas.

Na epilepsia do lobo temporal, especialmente na forma mesial, a atividade de base do EEG pode ser normal no período intercrítico, sendo, contudo, comum a ocorrência de surtos de ondas lentas, nas faixas teta ou delta, que predominam nas projeções temporais anterior e média. Alguns deste surtos têm caráter rítmico e intermitente, constituindo o chamado TIRDA (temporal intermitent rhythmic delta activity) que pode corresponder à projeção na superfície de paroxismos epileptiformes ocorridos de forma repetitiva em estruturas mesiais, ou temporais mais profundas. Anormalidades da atividade de base são mais comuns em epilepsias lesionais do neocórtex temporal.

Os paroxismos epileptiformes interictais mais comuns no EEG de pacientes com epilepsia temporal mesial são as pontas e/ou ondas agudas em eletrodos temporais, especialmente anteriores e médios (figura 2A). Entretanto, em alguns pacientes, o EEG de rotina com os eletrodos do sistema 10-20 não mostrará os focos, que só se evidenciarão no eletrodo semi-invasivo esfenoideal. Exemplos destas situações serão melhor discutidos em capítulos referentes à monitoração contínua por vídeo-EEG e à cirurgia de epilepsia.

Na epilepsia temporal neocortical, os paroxismos interictais podem ter a mesma morfologia e localização das formas mesiais, contudo, seu predomínio pelo eletrodo temporal anterior não é tão marcante.

Os paroxismos epileptiformes interictais nas epilepsias temporais podem ser ativados pela hiperventilação, ou pela sonolência e sono fase

II, em EEG de rotina. Esta ativação pelo sono é comum e, em alguns pacientes, é superior àquela promovida pelas provas de hiperventilação. Paroxismos epileptiformes bilaterais em eletrodos temporais podem ocorrer, mesmo em contexto de epilepsia temporal de origem unilateral. Porém, quando 90% ou mais das descargas interictais ocorrem de um lado, há alta probabilidade de que as crises se originem daquele lado.

As descargas críticas do lobo temporal são habitualmente manifestas como padrões rítmicos em frequência alfa, evoluindo para teta e, sem seguida, delta (figura 2B). Pontas rítmicas podem também compor as crises eletroclínicas temporais (figura 2C), assim como, atividade rápida, de baixa voltagem (dessincronizada) pode ocorrer precedendo os padrões rítmicos, nos eletrodos do lobo temporal. Em alguns pacientes, especialmente nas crianças, a precisa localização dos eletrodos envolvidos no início da descarga ictal pode ser difícil, ocorrendo dessincronização seguida por alfa-teta rítmico em vários ou todos os eletrodos temporais. Da mesma forma, nas crianças, a difusão rápida das descargas para o hemisfério contralateral, dificultando localização e lateralização é mais comum do que nos adultos.

Nas epilepsias do lobo frontal, a presença de paroxismos interictais e ictais no EEG de rotina é variável de acordo com o tipo de epilepsia. Nas formas do córtex motor primário, estes são melhor evidenciados. Entretanto, em alguns contextos mais comuns no idoso, em que ocorrem crises focais motoras unilaterais, caracterizando uma epilepsia parcial contínua, em geral, no decorrer de descompensações metabólicas e cerebrovasculares, as crises podem ocorrer sem atividade ictal nítida no EEG. Por outro lado, na epilepsia parcial contínua da encefalite de Rasmussen, o EEG costuma evidenciar, além de desorganização da atividade de base no hemisfério acometido, surtos delta rítmicos, ou crises eletroclínicas subintrantes, em várias faixas de frequência.

Nas epilepsias da corticalidade anterior (pré-motoras ou fronto-polares), o encontro de paroxismos epileptiformes interictais é também variável, em geral, mais difícil do que nas formas originadas no córtex motor primário. O uso de eletrodos peri-orbitários pode melhorar a chance de registro destes paroxismos ictais.

Os paroxismos epileptiformes mais comuns durante as crises do lobo frontal são as atividades beta rítmicas que evoluem para frequências mais

lentas, ou para complexos de pontas e ondas lentas de regularidade variável, ou polipontas rápidas e difusas. A generalização secundária das descargas focais (bi-sincronia secundária) é mais comum nas epilepsias do lobo frontal. Em alguns casos, os paroxismos não podem ser diferenciados de uma descarga generalizada desde o início, requerendo repetição do exame, uso de eletrodos adicionais, ou mesmo, monitoração contínua para a diferenciar crises focais do lobo frontal de crises generalizadas.

As epilepsias frontais da área motora suplementar são classicamente associadas com EEG normal, no que concerne à atividade de base, à presença de paroxismos interictais e mesmo às alterações eletrográficas ictais. Durante tais crises, em registros de superfície, o EEG costuma ser obscurecido por artefatos musculares que se misturam a um traçado dessincronizado, indiferenciado de uma reação de despertar ou abertura ocular. Em outras vezes, as descargas críticas são polipontas rápidas difusas, como aquelas associadas com crises tônicas generalizadas, não sendo possível uma definição da origem focal. Assim, em muitas epilepsias do lobo frontal, os achados de neuroimagem por vezes guiam o eletroencefalografista na procura de elementos de focalização no EEG.

Epilepsias sintomáticas do lobo parietal costumam se manifestar com paroxismos epileptiformes interictais que envolvem os lobos vizinhos (parieto-temporais, parieto-occipitais, parietololândicos), ou ter máxima expressão no eletrodo parietal sagital (Pz). As epilepsias sintomáticas do lobo occipital costumam comprometer em grau variável a atividade alfa posterior de vigília, no hemisfério de origem, podendo também levar a aumento de ondas lentas posteriores, ou depressão de ritmo beta nos eletrodos do quadrante posterior homolateral. Os paroxismos epileptiformes interictais nestas epilepsias podem ser pontas, ondas agudas, polipontas, ou combinações destas com ondas lentas. Já os fenômenos ictais são caracterizados por descargas rítmicas em diferentes faixas de frequência, mais comumente iniciadas como ritmo beta de amplitude crescente. As crises epilêpticas do lobo occipital podem se espalhar rapidamente para a região frontal, levando a bi-sincronia secundária que por vezes dificulta a definição da natureza primariamente focal do fenômeno. Após o descontrole recente de crises do lobo occipital, surtos de ondas lentas e paroxismos epileptiformes bifrontais podem ocorrer de forma independente dos focos

occipitais, dando a impressão de um traçado multifocal, o que é mais comum na infância.

O EEG NAS EPILEPSIAS GENERALIZADAS

A característica principal do EEG nas epilepsias generalizadas é o registro de paroxismos epileptiformes interictais e ictais de projeção difusa, envolvendo de forma mais ou menos simétrica e sincrônica todos os eletrodos do escalpo. Entretanto, sabe-se que esta sincronia não é perfeita em todas as formas de epilepsia generalizada, assim como é comum se observar predomínio (maior amplitude) dos paroxismos em determinadas áreas. Tal predomínio é mais comumente visto na região frontal ou frontocentral, para a maioria destas epilepsias, idiopáticas ou sintomáticas. Entretanto, esta não é a regra haja visto o predomínio posterior dos paroxismos epileptiformes que compõem as hiparritmias de um modo geral.

EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS

Estas epilepsias se caracterizam fundamentalmente por atividade de base normal, ou discretamente comprometida, e pela presença de complexos ponta-onda ou poliponta-onda generalizados, com frequência que pode variar de 2,5 a 6,0 Hz, a depender do tipo de síndrome em questão. Os complexos mais lentos e irregulares são observados no contexto da Epilepsia Mioclono-Astática, incluída no grupo das idiopáticas generalizadas desde a última proposta da ILAE em 2012.

Na Epilepsia Mioclônica Benigna da Infância, a manifestação mais precoce da epilepsia generalizada idiopática, a atividade de base é tipicamente normal e os paroxismos de complexos ponta-onda ou poliponta-onda generalizados, a 3 ciclos/segundo ocorrem quando há manifestações clínicas (mioclonias), sendo rara a detecção de paroxismos interictais. Os paroxismos podem ser estimulados pelo sono superficial e o EEG se torna um método fundamental para o diagnóstico diferencial entre esta forma idiopática de epilepsia e a Síndrome de West, quando há dúvida diagnóstica devida à superposição da faixa etária de início destas duas entidades.

Na epilepsia ausência da infância, os complexos ponta-onda ocorrem na frequência mais habitual de 3 ciclos/segundo e envolvem difusa-

mente os eletrodos do escalpo, com algum predomínio anterior, embora haja casos de maior amplitude nos eletrodos do quadrante posterior. Os paroxismos interictais têm menor duração do que aqueles associados com manifestações clínicas de ausência, que costumam exceder a 5 segundos. Entretanto, crises eletroclínicas de ausência podem ocorrer em associação com paroxismos que duram frações do segundo, especialmente em alguns subgrupos de ausências, como as ausências-fantasma e na síndrome de mioclonias palpebrais com ausência.

Uma crise de ausência típica é caracterizada por complexos ponta-onda iniciados em 3,0 a 4,0 ciclos/segundo, com maior abundância de pontas nos primeiros complexos. Pode haver queda na frequência dos complexos para 2,5 ciclos/segundo ao final do evento. Da mesma forma, os componentes pontiagudos (em geral, duas pontas eletronegativas que se alternam entre duas pontas eletropositivas antes da próxima onda lenta) tendem a reduzir ou desaparecer ao final de uma descarga eletroclínica, dando mais realce para a onda lenta rítmica (figura 4A). O sono não-REM costuma tornar estas descargas mais irregulares, com maior variabilidade de frequência, maior conteúdo de pontas e menor duração, ativando, contudo, sua ocorrência na forma de surtos mais curtos e repetitivos. A hiperventilação é o método de ativação mais eficaz para elicitar complexos ponta-onda nas epilepsias com ausência da infância. O desaparecimento destes paroxismos costuma acompanhar o controle completo das crises. Nesta forma de epilepsia, o reaparecimento de complexos ponta-onda típicos, especialmente se mais prolongados, na fase de suspensão de drogas anti-ausência, pode anunciar risco de recidiva de crises na falta da medicação. Esta é uma das formas de epilepsia em que o EEG mostra boa correlação entre o controle de crises e a supressão dos complexos ponta-onda.

Em cerca de 30% dos pacientes com Epilepsia Ausência Infantil registra-se atividade delta monorrítmica nas regiões occipitais, que tem sido associada com bom prognóstico relativo ao controle das crises. A fotoestimulação intermitente pode desencadear paroxismos epileptiformes, ou mesmo crises eletroclínicas (resposta foto-paroxística). Esta foto-sensibilidade é mais comum na Epilepsia Ausência Juvenil e, especialmente, na Mioclônica Juvenil (figura 4D) e questionada no contexto da ausência infantil por alguns autores⁶.

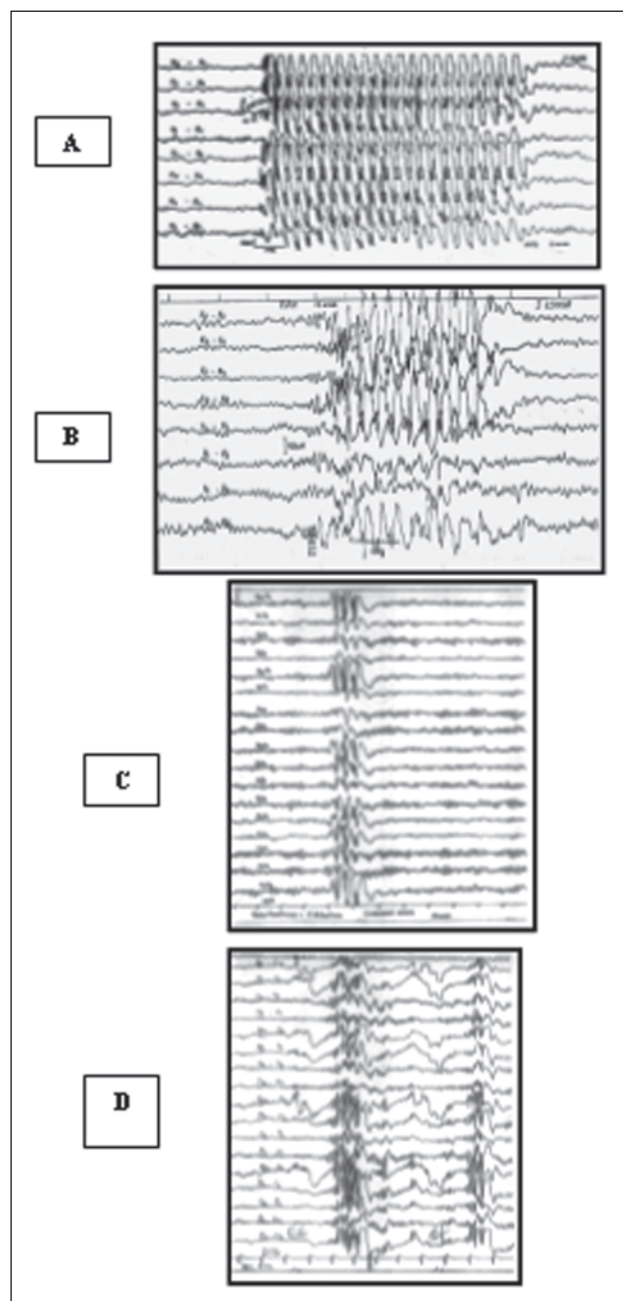


Figura 4: Crise Eletroclínica de Ausência (A); Crise mioclônica – EM Juvenil (B); Complexo Poliponta-onda típico interictal em EM Juvenil (C); Resposta Fotoparoxística em EM Juvenil (D)

Na Epilepsia Ausência Juvenil, os complexos ponta-onda também são típicos, ou seja, em frequência de 3 ciclos/segundo. Entretanto, as irregularidades de amplitude num mesmo surto (crescendo-decrescendo) e na composição de pontas (trechos de poliponta-onda) são mais observadas nesta epilepsia do que na ausência infantil. A frequência de 4 ciclos/segundo nos

complexos desta epilepsia também é mais comum do que na ausência infantil, guardando maiores similaridades com a epilepsia mioclônica juvenil.

A Epilepsia Mioclônica Juvenil tem como marca os complexos poliponta-onda generalizados de 3 a 4 ciclos/segundo (figura 4B e 4C). O componente de pontas em um surto pode ser de até 20 elementos, dando a impressão de uma descarga recrutante muito regular. Estes paroxismos generalizados mostram maiores irregularidades morfológicas e maior tendências a acen-tuações multifocais e assincronias, muitas vezes levando a diagnóstico errôneo de epilepsia focal com bi-sincronia secundária. Os complexos ponta-onda e poliponta-onda são muito ativados pela privação de sono e a fotoestimulação intermitente elícita resposta fotoparoxística em torno de 30% destes pacientes.

Nas formas de Epilepsia Generalizada Idiopática com crises grande mal puras, os complexos ponta-onda exibem freqüência mais alta, de 4 a 6 ciclos/segundo, podendo ser ativados por hiper-ventilação, por privação do sono, ou pelo próprio sono e pela fotoestimulação em uma pequena parcela de casos. Afora isto, o critério diagnóstico dependerá fortemente dos dados clínicos.

EPILEPSIAS GENERALIZADAS SINTOMÁTICAS

Tais epilepsias correspondem a um grupo heterogêneo de síndromes cuja apresentação eletroclínica varia com a idade e a etiologia, tendo em comum a apresentação de crises epilépticas generalizadas e a presença de lesões encefálicas difusas ou multifocais. Tais lesões são, por vezes, presumidas perante as anormalidades encontradas no exame neurológico e/ou a história progressa, uma vez que nem sempre são demonstráveis por métodos de neuroimagem contemporâneos. A maioria destas síndromes estão hoje incluídas no grupo das encefalopatias epilépticas², porém, outros subgrupos específicos da atual proposta de classificação de epilepsias incluem-se entre as epilepsias sintomáticas, como as mioclônicas progressivas e as epilepsias que ocorrem no contexto de doenças metabólicas, síndromes genéticas e cromossômicas. Assim como a apresentação clínica, o EEG é muito variável entre as diversas epilepsias generalizadas sintomáticas, que podem ocorrer desde o período neonatal até a vida adulta.

No recém-nascido, destacam-se duas formas, a encefalopatia epiléptica infantil precoce (Síndrome de Ohtahara) e a encefalopatia mioclônica precoce, ambas apresentando padrão eletrográfico do tipo surto-supressão, persistente no sono e na vigília (figura 5A), que pode se manter ao longo do primeiro ano de vida, ou modificar-se em direção a uma hipsarritmia ou um padrão multifocal.

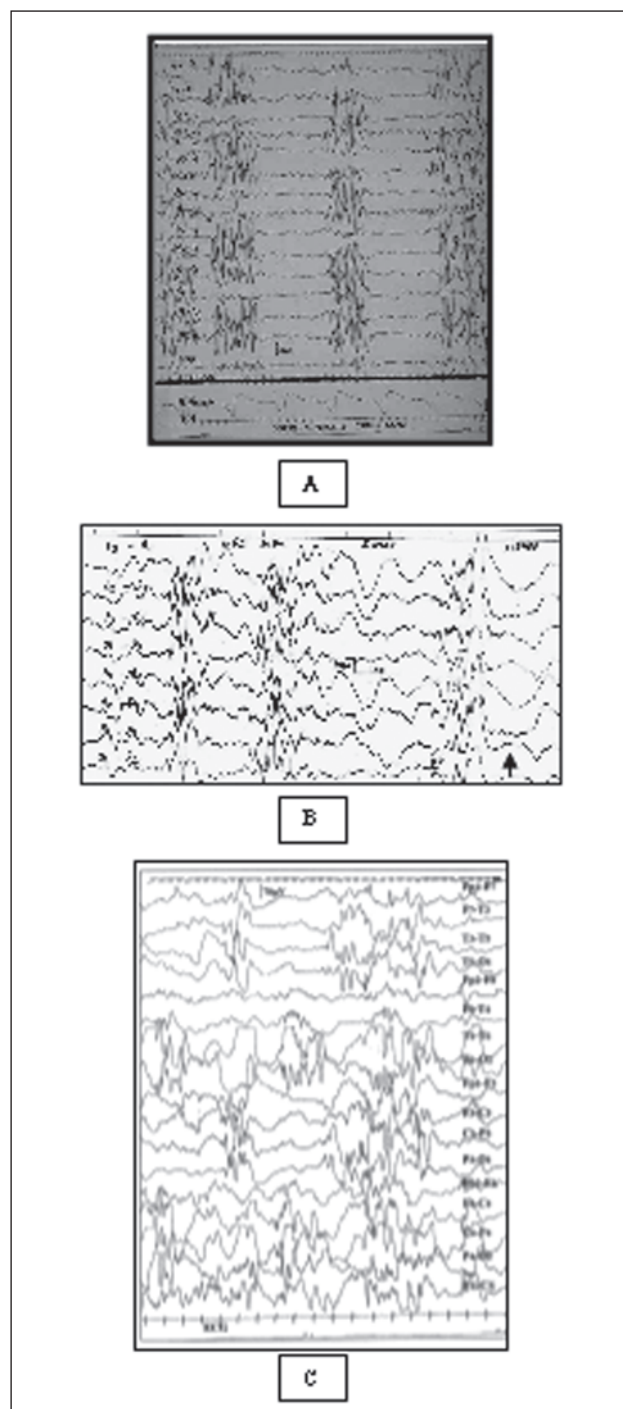


Figura 5: Surto-supressão persistente em Síndrome de Ohtahara (A); Hipsarritmia fragmentada. A seta mostra momento de um espasmo (B); Hipsarritmia assíncronas (C)

A epilepsia mais freqüente dentre as generalizadas sintomáticas é a Síndrome de West, na qual o EEG é um pilar fundamental para a caracterização do diagnóstico, exibindo hipsarritmia (figura 5B e 5C). A hipsarritmia consiste em um padrão anárquico composto por paroxismos epileptiformes polimórficos (pontas, ondas agudas, polipontas), associados a ondas lentas, em geral, excedendo a 150-200 microvolts de amplitude, multifocais, assíncronos, com tendência a predomínio nos eletrodos do quadrante posterior. Pode ocorrer de forma contínua, não permitindo visualização de ritmos cerebrais característicos da idade, ou em surtos difusos, intercalados por trechos de atividade de base desorganizada, na maioria dos casos, dando um aspecto alternante, designado hipsarritmia fragmentada. Tal fragmentação é mais característica do sono. Variedades de hipsarritmia podem ser vistas, como as formas assimétricas, assíncronas, com surto-supressão, com predomínio de ondas lentas, com foco persistente e com aumento da sincronia inter-hemisférica. Maiores detalhes sobre cada subtipo de hipsarritmia fogem ao escopo deste capítulo, entretanto, seu reconhecimento é importante, não só para a própria caracterização eletrográfica da hipsarritmia, como também para inferências diagnósticas e prognósticas. Por exemplo, hipsarritmia assimétrica sugere lesão estrutural lateralizada ou assimétrica, predominante no lado da hipsarritmia, ou no hemisfério contralateral, case este evidencie acentuada depressão de ritmos cerebrais em todas as freqüências (como em porencefalias extensas, hidrocefalias assimétricas ou hemiatrofia cerebral). Hipsarritmia na qual se destaca um foco persistente, inclusive nos trechos de atenuação do padrão hipsarrítmico, ou de onde se originam crises eletrográficas ou eletroclínicas, sugere lesão estrutural na área de tal anormalidade focal, que pode ser a causa da própria hipsarritmia.

Os espasmos epiléticos que caracterizam a síndrome de West ocorrem mais comumente nos períodos de eletrodecremento difuso, que se segue a um surto hipsarrítmico, durante o qual descargas rítmicas alfa-beta de baixa voltagem podem ser observadas na linha de base (figura 5B). A hipsarritmia pode persistir além dos 2 anos de vida, período em que costuma haver mudança do padrão de crises, dos espasmos para as crises tônicas, multifocais ou ausências atípicas. Entretanto, estes também podem persistir por toda a infância em crianças muito comprometidas, motivo pelo qual são hoje chamados de espasmos

epiléticos ao invés de infantis. A presença de hipsarritmia em um EEG não indica obrigatoriamente a presença de espasmos na história da criança, porém, esta correlação é altamente provável, o que tem sido bem documentado por vídeo-EEG no seguimento de crianças submetidas a tratamento para a síndrome de West.

O EEG na Síndrome de Lennox-Gastaut, classicamente iniciada em torno dos 2 anos de vida e, mais raramente, por volta dos 6 anos, exhibe dois padrões mais típicos: -as descargas de polipontas rápidas generalizadas, associadas com as crises tônicas e semelhantes a trechos da descarga recrutante da fase tônica das crises grande mal (figura 6A); -os complexos ponta-onda lenta ou onda aguda-onda lenta a 1,5-2,5 ciclos por segundo, designados no passado como variante do pequeno mal (figura 6B). Ambos os padrões de descarga têm distribuição generalizada com predomínio bifrontal e podem ocorrer de forma ictal ou interictal. As descargas de polipontas rápidas (10-20 ciclos/seg) podem se associar com crises tônicas, mesmo nos eventos que duram poucos segundos, sendo comum que se sigam de um eletrodecremento da atividade de base, quando são eletroclínicas (figura 6A). Incrementam-se pelo sono não-REM superficial, fases I e II, o qual pode ser interrompido freqüentemente por estes paroxismos, gerando abertura ocular e contratura tônica axial sutil, muitas vezes não percebidas como crises tônicas do início do sono, o que é facilmente diagnosticado através do EEG, especialmente com vídeo.

Os complexos ponta-onda lentos quando registrados na vigília, em criança com redução do contato com o ambiente, são sugestivos de fenômeno eletroclínico, compondo as ausências atípicas, que se associam freqüentemente com manifestações motoras sutis (atonias, mioclonias) ou automatismos, além da flutuação do nível de consciência vigil. Durante o sono, na fase de manifestação franca desta síndrome, tais paroxismos podem se tornar quase contínuos, ocupando mais de 80% do traçado do sono não-REM e compondo um estado de mal eletrográfico. Alterações difusas variáveis são vistas em EEG de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, como aumento de ondas lentas, redução de grafoelementos normais do sono, fuso extremos de Gibbs, etc...

Dentre outras encefalopatias epiléticas que merecem destaque por alterações mais ou menos características do EEG estão as encefalopatias com estado de mal do sono de ondas lentas e a sín-

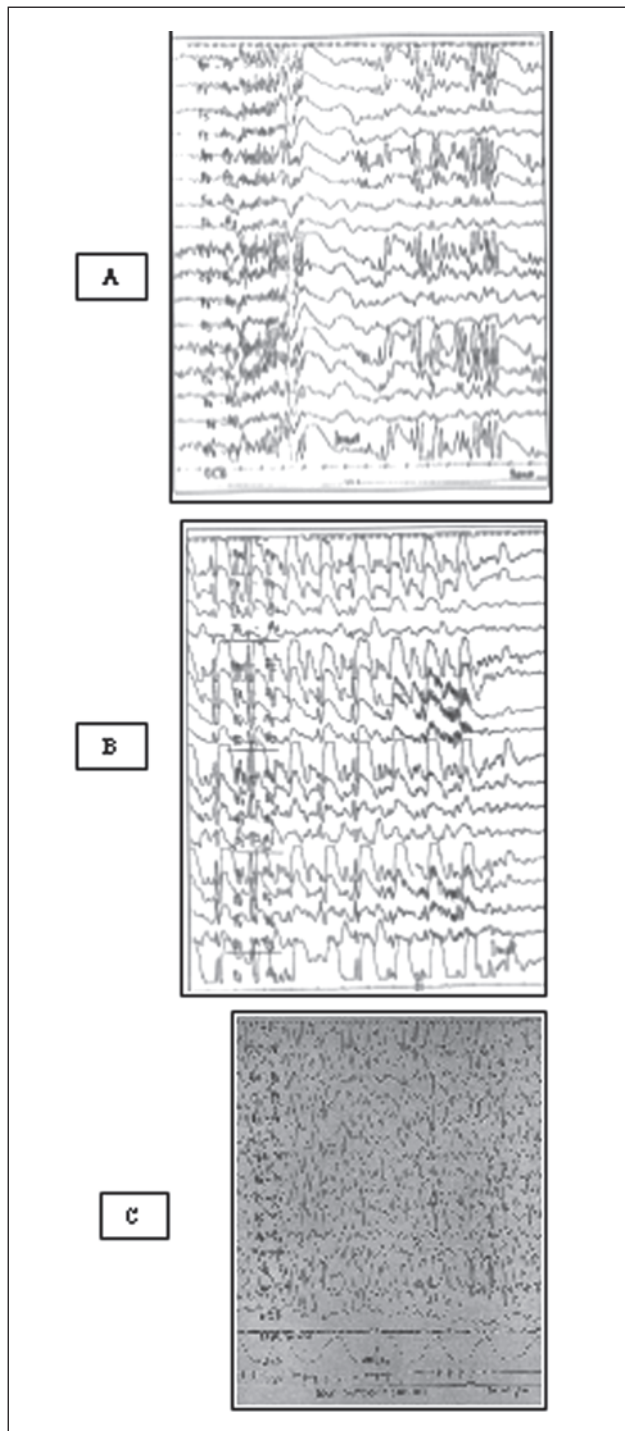


Figura 6: Polipontas rápidas generalizadas em crises tônicas do sono (A); Complexos Ponta-Onda Lentos em ausência atípica (B); Estado de Mal Eletrográfico em registro poligráfico do sono (C)

drome de Landau-Kleffner. De fato, as alterações do EEG e as manifestações clínicas nestas síndromes sugerem antes comprometimento focal ou multifocal de áreas corticais envolvidas com funções de linguagem. O EEG em vigília costuma ser normal e paroxismos epileptiformes de pontas

ou ponta-onda são registrados em incidência crescente, conforme o sono se aprofunda da fase II para a fase IV não-REM, chegando a compor um estado de mal elétrico, que se desfaz no sono REM (figura 6C). A localização preferencial destes paroxismos é em regiões rolândico-parietal e parieto-temporal, de ambos os hemisférios, preferencialmente do lado dominante, e o controle das crises epiléticas que ocorrem nestas síndromes não tem relação com o desaparecimento do estado de mal eletrográfico. A faixa etária mais característica de manifestação situa-se entre os 2 e 10 anos de idade e as disfunções cognitivo-comportamentais observadas nestes pacientes, especialmente no setor da linguagem, só desaparecem ou se reduzem após o desaparecimento do estado de mal eletrográfico, espontaneamente, ou sob efeito de terapêutica específica.

Diversas alterações do EEG são citadas em contextos de doenças metabólicas, hereditárias e síndromes cromossômicas ou genéticas, que podem se incluir no contexto das epilepsias generalizadas sintomáticas. Porém, tais anormalidades são menos específicas não justificando sua citação fora do contexto clínico, que não é o objetivo deste capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- IFCN, 1974. A glossary of terms commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 37:538-548.
- 2- Engel J Jr, 2001. ILAE Commission Report. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42 (6): 796-803.
- 3- Plouin P and Anderson E. Benign familial and non-familial seizures, 2002. In *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd Edition, J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA Tassinari and P. Wolf, John Libbey & Co Ltd, pp. 3-13.
- 4- Bernardina D, Sgrò V and Fejerman N, 2002. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd Edition, J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA Tassinari and P. Wolf, John Libbey & Co Ltd, pp. 181-202.
- 5- Niedermeyer E, 2005. Abnormal EEG Patterns: Epileptic and Paroxysmal. In *Electroencephalography - Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, edited by Ernest Niedermeyer and Fernando Lopes da Silva, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp: 255-280.
- 6- Loiseau P, Panayiotopoulos CP and Hirsch E, 2002. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd Edition, J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA Tassinari and P. Wolf, John Libbey & Co Ltd, pp. 285-303.

NEUROIMAGING IN THE CHARACTERIZATION OF THE EPILEPTIC SYNDROMES

FERNANDO CENDES

ABSTRACT

Thin coronal MRI slices, perpendicular to the axis of the hippocampus, give the best images for determining hippocampal sclerosis (HS) and other subtle pathologies and for ascertaining anatomical detail. MRI features of HS, detectable by visual inspection of the images, are: (i) hippocampal smallness (atrophy) which is the most specific and reliable feature, (ii) increased T-2 signal which in isolation may be insufficient to diagnose HS; (iii) loss of internal structure. There may also be asymmetry of the horns of the lateral ventricles, which is variable and may lead to false lateralisation, and atrophy of the anterior temporal lobe, which is non-specific. Most patients with HS undergoing presurgical evaluation have one hippocampus which is clearly smaller than the other and which has increased T-2 signal, along with a normal appearing contralateral hippocampus, so that volume measurement is not necessary for clinical purposes. The visual binary paradigm breaks down in the presence of symmetric bilateral atrophy or mild unilateral disease. In these cases volumetric MR analysis of the hippocampus is very sensitive and specific for identifying HS. MRI measurements of hippocampi are a surrogate for histopathological methods of assessing the presence and severity of neuronal loss. This may give useful prognostic information for postoperative seizure control. Surgical treatment of unilateral HS should give >90% excellent outcome. Comparisons with EEG localization and surgical outcome have shown the potential clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the localization of epileptogenic areas. Proton MRS studies have shown that a reduced signal of the neuronal marker N-acetylaspartate (NAA) can reliably localize and lateralize epileptic foci in patients with partial epilepsies, particularly temporal lobe epilepsy (TLE). In addition, relative NAA signal may normalize after successful surgery for TLE.

Thin coronal magnetic resonance imaging (MRI) slices, perpendicular to the axis of the hippocampus, give the best images for determining hippocampal sclerosis (HS) and other subtle pathologies and for ascertaining anatomical detail. MRI features of HS, detectable by visual inspection of the images, are: (i) hippocampal smallness (atrophy) which is the most specific and reliable feature, (ii) increased T-2 signal which in isolation may be insufficient to diagnose HS; (iii) loss of internal structure.

There may also be asymmetry of the horns of the lateral ventricles, which is variable and may lead to false lateralisation, and atrophy of the anterior temporal lobe, which is non-specific. T-2 mapping is an objective method for measuring abnormal T-2 signal, which may be difficult to detect visually.

Most patients with HS undergoing presurgical evaluation have one hippocampus which is clearly smaller than the other on visual inspection, and which has increased T-2 signal, along with a

normal appearing contralateral hippocampus, so that volume measurement is not necessary for clinical purposes. The visual binary paradigm breaks down in the presence of symmetric bilateral atrophy or mild unilateral disease. In these cases volumetric MR analysis of the hippocampus and the amygdala are very sensitive and specific for identifying HS. MRI measurements of hippocampal volumes are a surrogate for histopathological methods of assessing the presence and severity of neuronal loss in each hippocampus allowing each to be classed as normal or abnormal. This may give useful prognostic information concerning postoperative seizure control. Surgical treatment of strictly unilateral HS should give >90% excellent outcome (Engel et al. 1997; Engel, Jr. 1999; Cascino et al. 1996; Cendes et al. 2000; Arruda et al. 1996; Engel et al. 1997).

Comparisons with EEG localization and surgical outcome have shown the potential clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the localization of epileptogenic areas. MRS provides chemical information from metabolites that are present in tissues at much lower concentration than water. A number of proton MRS studies have shown that a reduced signal intensity of the neuronal marker N-acetyl aspartate (NAA) can reliably localize and lateralize epileptic foci in patients with partial epilepsies, particularly temporal lobe epilepsy (TLE). In addition, relative NAA concentration may normalize after successful surgery for TLE. NAA may be a dynamic marker of epileptic activity, and not simply reflect neuronal number. The MRS findings may have prognostic value as well. Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) lateralises most cases of temporal lobe epilepsy with normal MRI and detects bilateral abnormalities more often than does volumetric MRI although the greater sensitivity of MRS is not invariable.

Partial epilepsy arising from a part of the brain other than the temporal lobe (extra-temporal epilepsy) comprises about 1/3 of refractory partial epilepsies. The number of surgical procedures performed in this group is far less and the outcome much less satisfactory than in patients with TLE because of the: (i) difficulty in distinguishing the clinical manifestations from those of TLE, (ii) failure to precisely localize the seizures, even with prolonged EEG monitoring in 40 to 50% of the patients, and (iii) failure to identify a structural

lesion by conventional MRI in ~40% of patients (Williamson et al. 1993; Williamson & Spencer, 1986; Quesney et al. 1995).

In patients with extra-temporal epilepsies without identifiable structural lesions, intensive EEG monitoring with intracranially implanted electrodes is considered necessary in most instances (Williamson et al. 1993; Engel, Jr. & Ojemann, 1993). These invasive diagnostic studies must be focused on a particular region of the brain and cannot be used as a screening test. Thus, this procedure is only performed when the results of noninvasive studies suggest a well-defined target (Engel, Jr. & Ojemann, 1993; Olivier et al. 1987) and the presence of a resectable epileptogenic region (Engel, Jr. & Ojemann, 1993; Olivier et al. 1987; Gumnit, 1991). Mapping of an epileptogenic region with implanted electrodes is technically difficult. The risk of complications is comparable to the risk of the epilepsy surgery itself, and the cost (including the operative procedure and prolonged hospitalization for monitoring) is considerable.

We recently studied 100 consecutive patients followed in our epilepsy clinic with partial epilepsy who underwent MRI investigation (Cendes et al, 2001). The MRI protocol included 6mm sagittal T1-weighted, 3-4 mm axial T1 and T2-weighted, 3mm coronal T1 inversion recovery and T2-weighted images that were printed on a radiographic film for routine analysis. In addition, all patients had a volume T1-gradient echo acquisition with isotropic voxels (1-1.5 mm) for multiplanar reconstruction (MPR). The MRIs were examined in two different occasions: first using only the images printed on films and in a second occasion in a computer workstation when all the available images and MPR were analyzed blindly to the clinical information. The most frequent risk factors were family history of seizures (14%), head trauma (12%), peri-natal anoxia (12%) and infection (8%). Antecedent of febrile convulsions was present in 23% of patients. Most patients (90%) never had an optimal seizure control and were potential candidates for surgery. Neurological examination was abnormal in 25% of patients: 18% with focal motor deficit, 3% with visual field defect and 4% with global cognitive-motor impairment. Interictal EEG showed epileptiform abnormalities in 85% of patients: 61% in the temporal regions, 9% extra-temporal and 15% generalized. The clinical-EEG diagnoses were

temporal lobe epilepsy (TLE) in 81%, extra-temporal epilepsy in 11% and secondarily generalized epilepsy in 8%. The analysis of MRIs printed on films showed abnormalities in 80% of patients, indicating an etiology of epilepsy in 71%. The MRIs were considered normal in 20% of patients in this first analysis. By contrast, the analysis using a computer workstation including MPR showed abnormalities indicating an etiology of seizures in 94% of patients ($p < 0.05$). The lesions previously undetected were cortical dysgenesis and subtle mesial temporal sclerosis (MTS). The etiologies detected by MRI with MPR were: MTS in 50 patients, reactive gliosis in 18, cortical dysgenesis in 15, porencephaly in 7, cysticercosis in two, cavernoma in one and ganglioglioma in one. Most patients with MTS had a normal neurological exam, while all patients with porencephaly had a motor or visual deficit. We concluded that high resolution MRI including thin coronal slices, in addition to a “dynamic” analysis in a workstation with MPR allowed a significant improvement in lesion detection compared to the traditional analysis with radiographic films (94% versus 80%). Furthermore, MRI showed abnormalities more frequently than routine interictal EEG. Patients with partial epilepsy and “normal” MRI need to be investigated further with thin slices and post-processing techniques using volume acquisitions that allow adequate multi-planar re-slicing.

REFERENCES

- Arruda, F., Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Villemure, J.G., Jones-Gotman, M., Poulin, N., Arnold, D.A., & Olivier, A. (1996): Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol* **40**, 446-450.
- Cascino, G.D., Trenerry, M.R., So, E.L., Sharbrough, F.W., Shin, C., Lagerlund, T.D., Zupanc, M.L., & Jack, C.R. (1996): Routine EEG and temporal lobe epilepsy - relation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. *Epilepsia* **37**, 651-656.
- Cendes, F., Li, L.M., Watson, C., Andermann, F., Dubeau, F., & Arnold, D.L. (2000): Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. *Arch Neurol* **57**, 497-500.
- Cendes F, Ghizoni E, Santos SLM, Li LM, Guerreiro CAM. Dynamic assessment of high resolution MRI with multiplanar reconstruction increases the yield of lesion detection in patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001; 56(Suppl 3): A388.
- Engel, J., Jr. (1999): When is imaging enough? *Epileptic disorders* **1**, 249-253.
- Engel, J., Jr., & Ojemann, G.A. (1993): The Next Step. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies*, J. Engel, Jr. (Ed.), pp. 319-329. New York: Raven Press.
- Engel, J.J., Cascino, G.D., & Shields, W.D. (1997): Surgically remediable syndromes. In: *Epilepsy: A comprehensive textbook*, J. Engel, Jr. & T.A. Peddley (Eds.), pp. 1687-1696. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Gumnit, R.J. (1991): Cost, accessibility, and quality-of-life issues in surgery for epilepsy. In: *Epilepsy surgery*, H. Luders (Ed.), pp. 47-49. New York: Raven Press.
- Olivier, A., Marchand, E., Peters, T., & Tyler, J. (1987): Depth electrode implantation at the Montreal Neurological Institute and Hospital. In: *Surgical treatment of the epilepsies*, J. Engel, Jr. (Ed.), pp. 595-601. New York: Raven Press.
- Quesney, L.F., Cendes, F., Olivier, A., Dubeau, F., & Andermann, F. (1995): Intracranial electroencephalographic investigation in frontal lobe epilepsy. In: *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*, H.H. Jasper, S. Riggio, & P.D. Goldman-Rakic (Eds.), pp. 243-260. N. York: Raven Press.
- Williamson, P., & Spencer, S.S. (1986): Clinical and EEG features of complex partial seizures of extratemporal origin. *Epilepsia* **27 (suppl)**, 46-63.
- Williamson, P.D., Van Ness, P.C., Wieser, H., & Quesney, L.F. (1993): Surgically remediable extratemporal syndromes. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies*, J. Engel, Jr. (Ed.), pp. 65-76. New York: Raven Press.

CONVENTIONAL EEG - THE 10/20 SYSTEM AND THE RATIONALE FOR THE USE OF THE 10/10 SYSTEM

ELIANA GARZON

RESUMO

Introdução: O EEG convencional é utilizado em uma série de condições clínicas, especialmente para diagnóstico de distúrbios neurológicos. As técnicas de obtenção do registro, especialmente em decorrência dos avanços da computação, têm sido aprimoradas nos últimos anos.

Materiais e métodos: Descrição das técnicas para medir e posicionar os eletrodos do sistema 10-20 e indicações do sistema 10-10.

Unitermos: EEG, eletrodos, sistema 10-20, sistema 10-10.

ABSTRACT

Introduction: Conventional EEG is a tool for neurological diseases workup. Recording techniques have been advanced, especially due to computer evolution.

Methods: Description for measurement and electrodes positions of international 10-20 system.

Key words: EEG, electrodes, 10-20 system, 10-10 system.

INTRODUÇÃO

O registro da atividade elétrica cerebral, desde seus primórdios, quando foi obtido pela primeira vez por Hans Berger em 1929 (2), até os dias atuais, continua sendo de grande importância para o diagnóstico de diversas condições neurológicas, especialmente para os indivíduos com epilepsia.

O EEG pode ser interpretado em conjunto com o contexto clínico (história clínica, exame neurológico, exames laboratoriais, exames de imagens) contribuindo para um diagnóstico sintomático.

As técnicas para a obtenção e registro foram aprimoradas, nos últimos anos, evoluindo do registro em papel com alguns poucos canais ao registro contínuo em equipamentos de até 256 canais acoplado ao registro de vídeo digital, equipamentos providos com sistema wireless, sofisticados hardwares para armazenagem de dados e softwares que possibilitam a complemen-

tação da análise visual através da análise não visual. Com a evolução para obtenção de registro e armazenamento dos dados, nos últimos 75 anos, as indicações são mais amplas, por exemplo, o EEG faz parte, em alguns casos, da monitorização em unidade de terapia intensiva, não apenas para fins de diagnóstico, mas também para fornecer informações a respeito da eficácia do tratamento, como por exemplo nos casos de estado de mal epilético.

O EEG é um conjunto de ondas que contém informações a respeito da função cerebral. Em hospitais gerais o EEG de rotina tem como principal objetivo a investigação neurodiagnóstica, enquanto que em hospitais terciários um dos principais objetivos é identificar a zona epileptogênica de pacientes com epilepsia intratável candidatos a cirurgia de epilepsia.

Para um registro adequado a colocação dos eletrodos deve ser precisa. O preparo do couro cabeludo para baixa impedância assim como o

posicionamento correto dos eletrodos são fundamentais. A seguir abordaremos a forma de medida do escalpo para a localização dos pontos de colocação dos eletrodos do sistema internacional 10-20 (1).

TIPOS DE ELETRODOS

ELETRODOS DE ESCALPO

Os eletrodos utilizados para realização do eletrencefalograma de rotina são chamados de eletrodos de escalpo e medem de 0,5 a 1cm. São confeccionados de materiais diversificados. O que oferece mais baixa impedância são os formados pela mistura prata-cloreto de prata. Os eletrodo utilizado na unidade de vídeo monitorização é banhado a ouro para evitar a ocorrência de lesão no couro cabeludo, pela permanência prolongada do eletrodo para o registro. Os registros podem ser obtidos com pasta adesiva ou serem fixados com solução de colódio elástico disponível comercialmente.

Em alguns casos, eletrodos especiais podem ser utilizados como eletrodo esfenoidal (usado para o registro de anormalidades da região temporal inferior mesial). Os eletrodos podem ser ainda do tipo semi-invasivos (eletrodos de foramen oval) e invasivos ou intracranianos (epidural, subdural, intracerebral ou de profundidade). Estes eletrodos necessitam de procedimento cirúrgico mais elaborado para a sua implantação e de anestesia geral e são indicados quando a avaliação não invasiva não pode ser concluída.

O SISTEMA 10 - 20

Em 1947 (3), foi recomendado que se criasse uma uniformidade para o posicionamento dos eletrodos para a obtenção do EEG de rotina. Esta uniformidade facilitaria a comparação entre os registros obtidos em diferentes laboratórios, ao mesmo tempo que tornaria mais satisfatória a comunicação de trabalhos científicos na literatura. As seguintes regras foram formuladas para uniformizar:

1. O posicionamento dos eletrodos é determinado por medidas a partir de pontos de referência no crânio e assim será proporcional ao tamanho e formato do crânio.
2. Cobertura adequada de todas as partes da cabeça usando estas posições padronizadas.
3. A nomenclatura é baseada de acordo com a área coberta frontal, temporal parietal, etc (Figura 1).

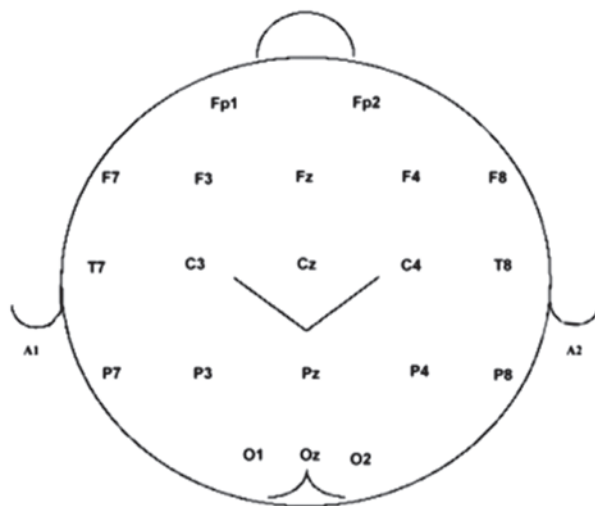


Figura 1 - Eletrodos do sistema 10-20.

MÉTODO DE MEDIDA

O método utiliza quatro pontos padronizados: 1) raiz do nariz (nasiun), 2) protuberância occipital (inimum), ambos no mesmo plano sagital, 3) ponto pré-auricular (depressão na raiz do zigoma anteriormente ao tragus).

Os pontos são encontrados utilizando 10 e 20 % das medidas encontradas.

As medidas ântero-posterior são baseadas na distância entre o nasiun e iniun passando pelo vértex, na linha média. Cinco pontos são então marcados ao longo desta linha, designados como pólo frontal (Fp), frontal (F), central (C), parietal (P) e occipital (O). O primeiro ponto (Fp) está a 10 por cento da distância nasiun-iniun, marcado logo acima do nasiun. O segundo ponto (F) está a 20 por cento da mesma distância e é marcado acima do Fp. Da mesma forma obtém-se os pontos, central, parietal e occipital, na linha média (Figura 2a).

As medidas laterais são baseadas no plano coronal central. Inicialmente mede-se a distância entre os pontos pré-auricular, passando pelo ponto central já determinado com a medida ântero-posterior. Dez por cento desta medida acima do ponto pré-auricular está o ponto temporal médio e 20 por cento acima do temporal médio está o ponto central (Figura 2a).

Outra linha ântero-posterior passando agora sobre a região temporal, frontal e occipital é então determinada, medindo-se a distância entre o ponto da linha média Fpz e o ponto occipital também da linha média, Oz, passando-se pelo

ELETRODOS ADICIONAIS AO SISTEMA 10-20 - SISTEMA 10-10

Os eletrodos do sistema 10-20, embora cubram adequadamente toda a convexidade do crânio para a obtenção dos registros eletrencefalográficos de rotina, muitas vezes não são suficientes para a avaliação mais precisa em pacientes candidatos a cirurgia de epilepsia. Desta forma, pode ser necessário o uso de eletrodos adicionais.

Eletrodos de superfície adicionais são colocados entre os clássicos pontos do sistema 10-20 e podem melhorar a localização espacial de atividades ictais e interictais (4). Estes eletrodos são colocados a meia distância entre os pontos do sistema 10-20 (Figura 3).

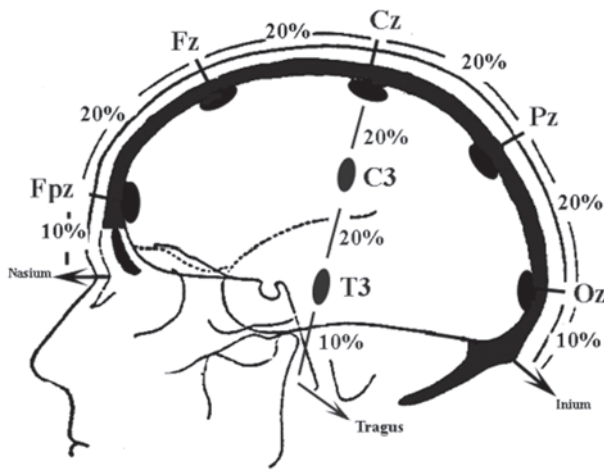


Figura 2 - A. Vista lateral esquerda. Posições dos eletrodos da linha média e transversais à esquerda. B. Vista superior: posição dos eletrodos da linha temporal.

ponto temporal já previamente determinado. A partir da posição do Fpz é marcado 10 por cento da medida, assim como a partir do ponto occipital da linha média Oz. Desta forma, outros dois pontos "Fp", um à direita e outro à esquerda e ainda dois outros pontos "O" também um à direita e outro à esquerda são determinados. Os pontos temporal anterior e posterior estão na posição 20 por cento da distância a partir dos pontos Fp e O determinados nesta linha (Figura 2b).

Os pontos remanescentes, médio frontal (F3 e F4) e médio parietal (P3 e P4) estão posicionados ao longo da linha coronal frontal e parietal respectivamente, equidistante entre a linha média e a linha temporal.

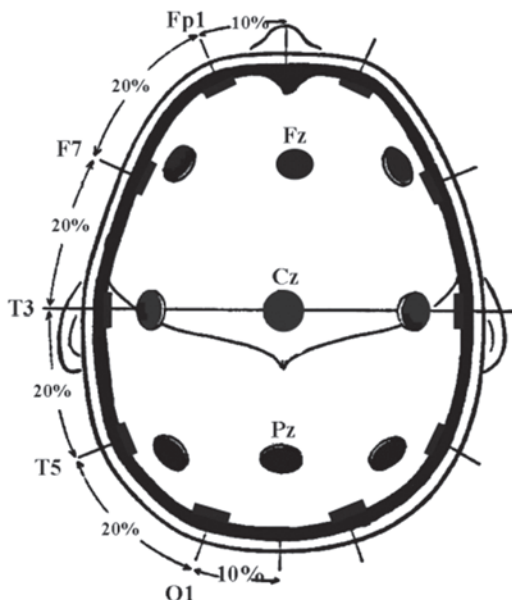


Figura 2 - B.

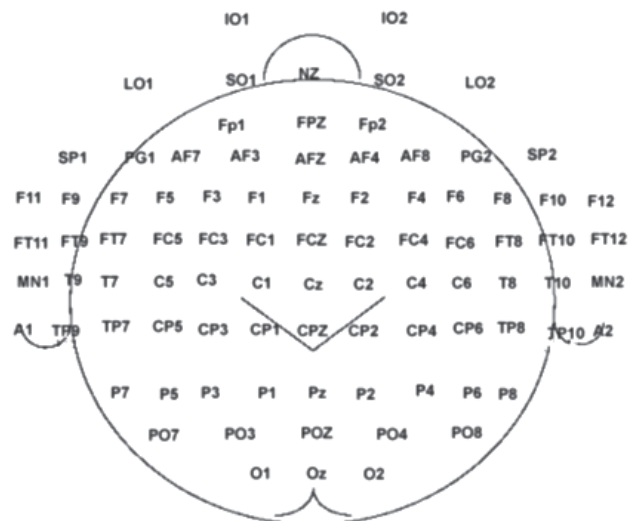


Figura 3 - Eletrodos do sistema 10-10.

Desde 1958 (3), juntamente com a proposta de nomenclatura e medidas para o posicionamento dos eletrodos, já se enfatizava que os 21 eletrodos do sistema 10-20 eram satisfatório para a maior parte dos casos submetidos ao EEG de rotina, entretanto, eletrodos adicionais poderiam ser necessários para uma precisa localização de anormalidades, especialmente em pacientes com epilepsia refratária com indicação cirúrgica.

A região temporal mesial e a região orbito-frontal são áreas que podem ter uma melhor investigação com eletrodos adicionais ao sistema 10-20.

O caso a seguir ilustra como eletrodos adicionais podem melhorar a localização das anormalidades interictais.

RL, 2 anos e 6 meses, primeira crise aos 6 meses de vida, movimentos clônicos da perna esquerda. Aos 11 meses a incidência de crises mensais, porém agrupadas (3 a 5 cinco crises no mesmo dia). Com 1 ano e 3 meses crises diárias, com período máximo livre de crises em torno de 3 dias. Desde então crise com movimentos clônicos no pé esquerdo evoluindo para o braço do mesmo lado podendo ou não ter generalização secundária (a duração destas crises pode ser prolongada). Submetido a avaliação pré-cirúrgica por refratariedade às drogas antiepiléticas. A figura 4a ilustra o registro interictal com eletrodos intermediários na região central e a figura 4b os acha-

dos da neuroimagem. Como pode se observar as anormalidades epileptiformes não são registradas com o eletrodo central direito (C4), porém podem ser observadas no eletrodo Cp2 e C2.

Em geral os eletrodos acrescentados são os que cobrem a lesão estrutural ou os adjacentes aos eletrodos do sistema 10-20 que contenham as anormalidades, para que as mesmas possam ser melhor localizadas.

Obviamente a utilização do sistema 10-10 não trará informações adicionais em todos os casos, porém em casos seletos, submetidos a avaliação pré-cirúrgica poderá trazer informações úteis.

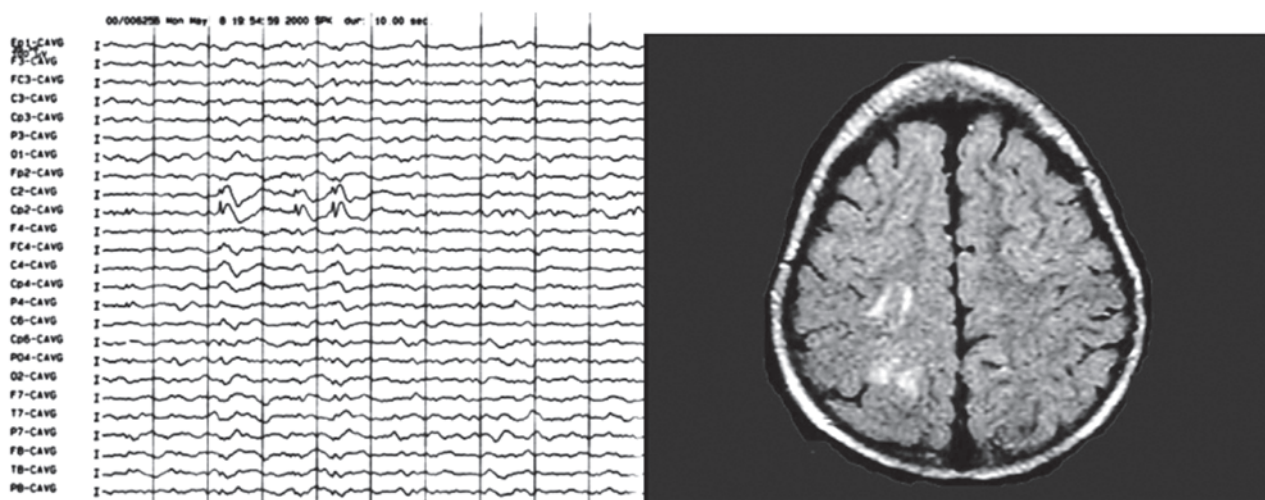


Figura 4. A - EEG interictal. Observe a descargas epileptiforme em Cp2 e C2. Em C4 apenas onda lenta. **B** - RM de crânio. Flair. Distúrbio do desenvolvimento cortical em região centro-parietal direita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Electroencephalographic Society. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 11(1):88-110, 1994.
2. Berger H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv Psychiatr Nervenkr* 1929, 87:527-570.
3. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1958;10:370-375.
4. Morris III H, Lüders H. Electrodes. In: Gotman J, Ives JR, Gloor P. (eds). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985;(Suppl. 37):3-26.

ELETRODOS ESFENOIDAIS E OUTROS ELETRODOS BASAIS NA AVALIAÇÃO DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

RENATA GOMES NUNES, ELZA MÁRCIA T. YACUBIAN

RESUMO

Objetivos: Foi realizada revisão da literatura para determinar se eletrodos esfenoidais podem ou não ser substituídos por outras modalidades de eletrodos de superfície durante a monitorização por vídeo-EEG em indivíduos com epilepsia temporal mesial.

Métodos: Revisão de 17 artigos publicados principalmente nas décadas de 70 e 80 quando se estabelecia a metodologia para monitorização prolongada por vídeo-EEG.

Resultados e conclusões: Concluimos que os eletrodos esfenoidais são superiores aos eletrodos de superfície e seu uso é recomendado durante avaliação por vídeo-EEG de pacientes com epilepsia do lobo temporal.

Unitermos: Vídeo-EEG; eletrodos de superfície; eletrodo esfenoidal; epilepsia do lobo temporal.

ABSTRACT

Sphenoidal and other basal electrodes in the evaluation of temporal lobe epilepsy

Objective: Literature review to determine if depth sphenoidal electrode may be substituted by surface sphenoidal electrode or surface anterior temporal electrodes in video-EEG recordings for diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy.

Methods: Review of 17 articles published in the 70's and 80's when methodology for prolonged video-EEG monitoring was being considered in epilepsy centers.

Results and conclusions: Sphenoidal electrodes are superior compared to other types of surface anterior temporal electrodes and its use is recommended for prolonged video-EEG monitoring of patients with temporal lobe epilepsy.

Key words: Video-EEG; surface electrodes; sphenoidal electrodes; temporal lobe epilepsy.

A epilepsia do lobo temporal é a mais freqüente entre as epilepsias refratárias ao tratamento medicamentoso e responde satisfatoriamente à intervenção cirúrgica. Na avaliação pré-operatória é preciso caracterizar os fenômenos clínicos ictais e a localização e lateralização da zona epileptogênica. Para isso são realizados diversos exames complementares, entre os quais, o EEG interictal, na busca da localização das descargas epileptogênicas (DE).

O Sistema 10-20 de colocação de eletrodos possui limitação para detectar alterações do lobo temporal, especialmente as das regiões anteriores, pois os eletrodos F7 e F8, considerados como temporais anteriores, ficam sobre o lobo frontal, no qual ocupam posição posterior e inferior e logo anterior ao lobo temporal¹⁰. Há discussão se os eletrodos F7 e F8 colocados nesta área anatômica realmente registram a atividade do lobo temporal.

Silverman¹³ descreveu a utilização do eletrodo temporal anterior para localização de descargas no lobo temporal. Esses eletrodos, chamados de T1 e T2, eletrodos temporais verdadeiros ou de Silverman, são colocados 1 cm. acima do terço distal entre o canto externo do olho e o meato acústico externo, sendo preconizados para serem utilizados quando se suspeita de atividade temporal não confirmada pelos eletrodos tradicionais¹¹. Silverman estudou 300 registros consecutivos com o emprego dos eletrodos T1 e T2 e do Sistema 10-20 para avaliar se os eletrodos F7-F8 poderiam ser substituídos por T1-T2. Não foram verificadas diferenças significativas entre o local de colocação dos eletrodos no EEG normal, no difusamente alterado e naqueles com surtos de alentecimento. Existia apenas alguma diferença quanto a amplitude e forma das ondas ou fase em alguns registros, mais comumente com traçados demonstrando alentecimento focal. A única diferença significativa foi encontrada em DE localizadas nas proximidades de F7-F8 e T3-T4. Estes eletrodos também registravam as descargas, porém a máxima amplitude das mesmas era localizada em T1-T2, eletrodos que, algumas vezes, registravam as descargas de forma isolada.

Segundo o mesmo autor, os eletrodos frontais inferiores não deveriam ser designados como temporais anteriores. Além disso, apresentam a desvantagem de registrar mais os artefatos de movimentos oculares do que os eletrodos T1-T2.

Lüders et al.⁷ desenvolveram um sistema de colocação de eletrodos para auxiliar na localização

mais precisa da zona epileptogênica. Para estes autores, como o registro pelo Sistema 10-20 era insatisfatório para a localização das descargas das epilepsias do lobo temporal fazia-se necessária a utilização de um número maior de eletrodos e, muitas vezes, de eletrodos basais; em 1991, a Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (*apud* Reilly¹¹), sugeriu normas para a nomenclatura e colocação de eletrodos, que designava as localizações específicas identificando 75 eletrodos para o registro da atividade elétrica de todo o cérebro. Este sistema foi designado Sistema 10-10 para colocação de eletrodos. O número de eletrodos necessários foi baseado em diversos fatores, dentre os quais, as montagens usadas, a população rotineiramente estudada, o tipo de atividade considerado importante, o número de canais disponíveis e a capacidade do responsável pela leitura do traçado.

Além dos eletrodos do Sistema 10-10, foi preconizada a utilização de eletrodos basais para o registro da atividade mesial temporal que podiam mostrar correlações com a história clínica ou com o tipo clínico da crise. Com a utilização de eletrodos adicionais, áreas epileptogênicas ambíguas puderam e passaram a ser localizadas corretamente.

ELETRODOS BASAIS DO LOBO TEMPORAL

Os dois eletrodos mais usados para investigação por tempo prolongado são os nasofaríngeos e os esfenoidais.

ELETRODOS NASOFARÍNGEOS

Grinker e Serota (*apud* Morris e Lüders⁸), em 1938, foram os primeiros autores a utilizarem os eletrodos nasofaríngeos para estudo de estruturas mesiais profundas e seu valor para o registro da atividade elétrica das mesmas.

Hill, Gastaut e Roubicek em 1948 e McLean, em 1949 (*apud* Morris e Lüders⁸) descreveram eletrodos colocados através de cada narina, sem anestesia local, repousando na porção posterior da nasofaringe. Os eletrodos eram usados em montagens bipolares que incluíam os eletrodos nasofaríngeos (Pg1-Pg2) e os auriculares (A1-A2). Estes eletrodos possuem uma estrutura esférica de prata na ponta que é a fonte do registro. Binnie et al.¹ compararam descargas registradas pelos eletrodos T1-T2 e nasofaríngeos em 15 pacientes; 14 deles mostraram maior amplitude das descargas nos eletrodos temporais anteriores

e nasofaríngeos. Somente dois mostraram amplitude máxima nos nasofaríngeos de mais de duas vezes a amplitude dos temporais anteriores. Entretanto, nenhum dos focos deixou de ser registrado pelo eletrodo temporal anterior. Sperling e Engel¹⁵ realizaram um estudo prospectivo com 103 EEG de pacientes com suspeita de epilepsia que tinham registros prévios normais, durante um ano, para avaliar a utilidade dos eletrodos nasofaríngeos e temporais anteriores para reconhecer as DE do lobo temporal. Estas foram detectadas em 22% dos traçados tendo sido evidenciado que os eletrodos nasofaríngeos nunca registraram DE que não tivessem sido registradas simultaneamente pelos eletrodos T1-T2 e auriculares (em menos do que 1% dos registros as descargas registradas pelos eletrodos nasofaríngeos apresentavam apenas deflexão mínima nos eletrodos auriculares e em T1-T2). Estes ainda apresentavam como inconvenientes a irritação da mucosa nasal e artefatos de movimentos secundários a respiração. Além disso, “small sharp spikes”, grafoelemento provavelmente não patológico, presente em até 1,36% dos registros EEG, poderiam ser confundidas com ondas patológicas por médicos menos experientes devido ao aumento de sua amplitude nas derivações nasofaríngeas. Estes eletrodos também dificultam a lateralização de descargas focais, levando a erros de interpretação.

ELETRODOS ESFENOIDAIS

Introduzidos por Jones (*apud* Reilly¹¹) em 1951, estes eletrodos são inseridos, sob anestesia local com técnicas estéreis, entre o zigoma e o ponto sigmóide da mandíbula, até ficarem em contato com a base do crânio, lateral ao forame oval, permitindo registros da atividade basal do lobo temporal e da região fronto-orbitária. Uma vez inseridos são considerados bem tolerados, relativamente livres de artefatos podendo ser utilizados por dias ou semanas.

Método de colocação (Sindrup et al.¹⁴): os eletrodos são inseridos a uma distância de 2 cm. anterior ao tragus da orelha, logo abaixo do arco zigomático, na linha entre o tragus e o nasion e anterior ao côndilo posterior. O eletrodo é dirigido levemente posteriormente e rostralmente em direção à base do crânio, numa profundidade de aproximadamente 5 cm., sendo inserido através de uma agulha guia que após a colocação, é retirada.

Kristensen e Sindrup, em 1978 (*apud* Morris e Lüders⁸), utilizando eletrodos esfenoidais, encontraram ondas agudas em 16% de 194 pacientes com crises parciais complexas que não apresentavam DE em registros com eletrodos de superfície. Feng et al.³ descreveram uma técnica utilizando agulhas de acupuntura como eletrodos esfenoidais.

ELETRODOS MINI-ESFENOIDAIS

Como a utilização dos eletrodos nasofaríngeos e esfenoidais era acompanhada de certo desconforto para o paciente, em 1960, Rovit et al. (*apud* Laxer⁶), utilizaram eletrodos mini-esfenoidais subdérmicos posicionados da mesma maneira que os eletrodos esfenoidais, em direção ao forame oval.

Método de colocação (Laxer⁶): os eletrodos são colocados em cada lado da face, aproximadamente 2 cm. anterior ao tragus da orelha e em linha entre o tragus e o nasion, logo abaixo do arco zigomático e anterior ao côndilo posterior e inseridos a uma profundidade aproximada de 1 cm., diferentemente dos eletrodos esfenoidais que são inseridos em profundidade de 5 cm.

Laxer⁶ estudou 100 EEG de pacientes ambulatoriais com prováveis crises de natureza epiléptica. Em cada paciente utilizou a montagem bipolar com eletrodos mini-esfenoidais e 5 pacientes internados com foco epileptogênico mesiotemporal conhecido também tiveram seus registros obtidos simultaneamente com uso de eletrodos esfenoidais tradicionais e com eletrodos mini-esfenoidais. Destes 100 pacientes que tiveram registros com eletrodos mini-esfenoidais, 40 não apresentaram anormalidades e em 26 os registros foram considerados anormais, não permitindo a localização precisa da área irritativa. Trinta e quatro mostraram alteração epileptiforme, dos quais 21 com foco mesiotemporal com reversão de fase no plano coronal no eletrodo mini-esfenoidal ou zonas de equipotencialidade entre os eletrodos mini-esfenoidais e os eletrodos temporais laterais (T3-T4). Naqueles 5 pacientes que tiveram registros com eletrodos esfenoidais, as descargas epileptiformes foram confirmadas pelos eletrodos mini-esfenoidais, embora cerca de 30% menor em amplitude. Este estudo demonstrou que esses eletrodos adicionavam informações não fornecidas pelo EEG de escalpo tradicional e semelhantes às obtidas através dos eletrodos esfenoidais, embora de menor amplitude.

ELETRODOS ZIGOMÁTICOS

Introduzidos por Sindrup et al.¹⁴, em 1981, são utilizados para distinguir descargas originadas nas estruturas basais das laterais do lobo temporal. Os eletrodos são colocados sobre a pele acima do arco zigomático e acima do ponto mandibular. A razão para sua escolha reside no fato de que a distância do complexo amígdalohipocámpal para o eletrodo zigomático, é menor do que a distância dessa estrutura até os eletrodos temporais anteriores (F7-F8) ou médios (T3-T4).

Sindrup et al.¹⁴, selecionaram 25 pacientes com crises parciais complexas e descargas focais em lobo temporal registradas pelos eletrodos esfenoidais e temporais anteriores. Em 19 pacientes a atividade focal estava localizada na porção basal e em 6 na porção lateral do lobo temporal. Três desses 19 pacientes com descargas basais (16%) não apresentaram descargas na superfície, 3 (16%) mostravam descargas no eletrodo zigomático, mas não nos temporais laterais e outros 3 (16%) somente tiveram descargas registradas pelo eletrodo esfenoidal. Dessa forma, em 79% (15 de 19) dos pacientes, os eletrodos de superfície (zigomático e temporal) foram suficientes para detectá-las. Na Tabela 1 é mostrada a amplitude das descargas dos eletrodos zigomáticos comparativamente à dos eletrodos esfenoidais.

	Esfenoidal ≥ Superfície	Esfenoidal < Superfície	
Zigomático < Temporal	1	5	6
Zigomático ≥ Temporal	15	1	16
	16	6	22

Ainda existem muitas dúvidas quanto à variedade de eletrodos e técnicas de registro a serem utilizadas em epilepsia do lobo temporal. Todos os métodos possuem vantagens e desvantagens⁸. Seguem-se as principais discussões referentes às diferentes formas de avaliação dos registros interictais e ictais.

EEG INTERICTAL

A Figura 1 mostra as linhas do campo das descargas das estruturas mediais temporais e a

situação dos eletrodos F7 e F8, zigomáticos e esfenoidais.

Homan et al.⁵, em 1987, utilizaram eletrodos temporais anteriores para registro de crises parciais complexas em 126 pacientes tendo encontrado que, em alguns deles, os eletrodos T1-T2 foram

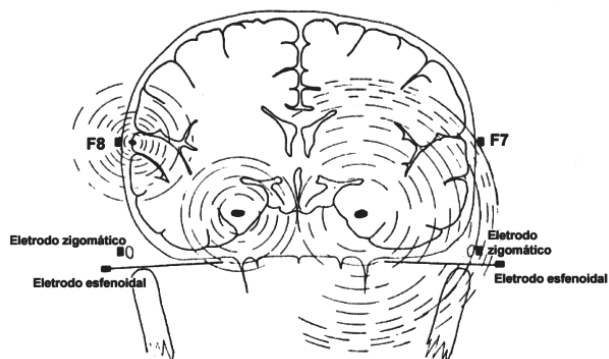


Figura 1. A distância das estruturas mediais ao eletrodo zigomático é mais curta do que a distância aos eletrodos F7 e F8. À direita: Um foco basal com irradiação aos eletrodos zigomático e F7. À esquerda: Um foco basal sem irradiação aos eletrodos zigomático e ao eletrodo F8. Em ambos observe a posição dos eletrodos esfenoidais esquerdo e direito. À esquerda observe ainda um foco neocortical lateral, registrado pelo eletrodo F8 (modificado de Sindrup et al., 1981).

significativamente superiores aos do sistema 10-20 na detecção de DE e os eletrodos esfenoidais possibilitaram a detecção de descargas em um número pequeno, não significativo de pacientes.

Os eletrodos esfenoidais são considerados mais seguros que os nasofaríngeos para localização de descargas ictais e interictais, mas suas vantagens são também questionadas. Binnie et al.² estudaram 165 focos registrados em 111 pacientes com DE anterobasais temporais, concluindo que:

1. Em 163 focos, pelo menos 90% das descargas registradas pelo eletrodo esfenoidal, também foram detectadas pelos eletrodos de superfície. Nos dois restantes, descargas registradas exclusivamente pelo eletrodo esfenoidal corresponderam a 23 e 49% do total das descargas registradas.
2. Em seis pacientes que tiveram implantação de eletrodos esfenoidais com contactos múltiplos, houve um gradiente de amplitude da profundidade para a superfície com uma diferença de amplitude de 11-47%. Portanto, neste trabalho ficou eviden-

ciado que o registro do eletrodo mini-esfenoidal não é equivalente ao eletrodo esfenoidal.

3. Em 39 pacientes submetidos à cirurgia, lesões mesiais foram associadas com descargas máximas nos eletrodos esfenoidais, enquanto lesões inespecíficas difusas ou patologia temporal lateral foram associadas a descargas máximas nos eletrodos temporais médios.

Os eletrodos esfenoidais permitem registros do aspecto basal mesial do lobo temporal e da região fronto orbitária e segundo Reilly¹¹, a utilização destes eletrodos aumentou a chance de aparecimento de anormalidade em 40,5% em pacientes com epilepsia que não apresentavam qualquer alteração no EEG em sono e/ou vigília.

Wilkus e Thompson¹⁶, em 1984, realizaram um estudo utilizando RX de crânio estereoscópico em 33 pacientes submetidos à EEG de longa duração com uso de eletrodo esfenoidal. Foi evidenciado que ocorria uma mudança de posição do eletrodo esfenoidal ao longo do período de monitorização EEG (em média 5,12 dias). Foi verificado que as extremidades dos eletrodos esfenoidais, que no início encontravam-se em média a 7,02 mm lateralmente ao forame oval, terminavam em média 15,79 mm deste ponto de referência. A despeito desta migração não houve diferenças das descargas interictais e ictais registradas no início e no final da monitorização.

Goodin et al.⁴, em novo estudo sobre detecção de DE por métodos não invasivos em 50 pacientes com crises parciais complexas, conhecidas ou suspeitadas, evidenciaram que o uso do eletrodo mini-esfenoidal não se justificaria, porque outros eletrodos de escalpo aplicados segundo o sistema 10-10, poderiam trazer a mesma informação.

Frente aos dados acima discutidos, durante a monitorização com vídeo-EEG preconiza-se a utilização de rotina de eletrodos esfenoidais para a avaliação de pacientes com epilepsia do lobo temporal.

EEG ICTAL

O EEG de superfície em crises parciais complexas do lobo temporal mostra frequentemente um padrão rítmico a 5 Hz facilmente reconhecido.

Risinger et al.¹² verificaram que a presença de descargas rítmicas a 5 Hz ou mais rápidas nos primeiros 30 segundos do registro ictal com ele-

trodos de escalpo e esfenoidais (denominado por estes autores de padrão focal inicial) foi capaz de prever os achados de registros invasivos com eletrodos de profundidade em 94% dos casos.

Yves et al.¹⁷, em registros ictais de 42 pacientes submetidos à lobectomia temporal antero-mesial, compararam montagens com e sem eletrodos esfenoidais e concluíram que a inclusão destes permitiu o reconhecimento de 19% das crises que eram inaparentes com a montagem temporal convencional além de proporcionar a identificação mais precoce da atividade ictal, em geral 5 segundos antes de seu registro pela montagem convencional, em 70% das crises.

Pataria et al.⁹ analisaram os padrões de 118 crises eletrográficas em 24 pacientes com epilepsia mesial de lobo temporal unilateral definida por crises sugestivas do lobo temporal, sinais de esclerose hipocampal à RM e descargas interictais unilaterais. Após exclusão de 6 crises por artefatos, 112 crises foram incluídas no final da análise. O número de crises para cada indivíduo variou de 2 a 11 com média de 4.5 crises. O início das alterações eletrográficas com relação ao início clínico ocorreu numa média de +3s (variando de -41 a +39s). A lateralização foi identificada em até 92% das crises e sempre correspondiam ao lado da descarga interictal e da atrofia hipocampal. Embora apenas 30.4-33.9% das crises tenham sido lateralizadas no início, um padrão rítmico emergiu (12,6-13.3 após início da crise ao EEG) o que permitiu lateralização em 82,4-91% das crises sem início lateralizado. Foi concluído que atrofia hipocampal unilateral à RM e descargas interictais podem prever o local de origem das crises no EEG de escalpo ictal.

REFERÊNCIAS

1. Binnie CD, Dekker E, Smit A, Van Der Linden G. Practical considerations in the positions of EEG electrodes. *Electroencephal clin Neurophysiol* 1982; 53: 453-8.
2. Binnie CD, Marston D, Polkey CE, Amin D. Distribution of temporal spikes in relation to the sphenoidal electrode. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1989;73:403-9.
3. Feng YK, Hsu CC, Kuo TH. Innovation in electroencephalography. The use of acupuncture needles as sphenoidal electrodes. A report on observations on 648 cases. *Clin Exp Neurol* 1981;17:39-45.
4. Goodin DS, Aminoff M, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Ann Neurol* 1990;27:330-4.

5. Homan RW, Jones MC, Rawat S. Anterior temporal electrodes in complex partial seizures. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1988;70: 105-9.
6. Laxer H. Mini-sphenoidal electrodes in the investigation of seizures. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1984; 58:127-9.
7. Lueders H, Hahn J, Lesser RP, Dinner DS, Rothner D, Erenberg G. Localization of epileptogenic spike foci: comparative study of closely spaced scalp electrodes, nasopharyngeal, sphenoidal, subdural, and depth electrodes. *In: Advances in Epileptology: XIII^b Epilepsy International Symposium*, Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward A (eds). New York, Raven Press, 1982:185-9.
8. Morris HH, Lüders H. Electrodes. *In: Long-term Monitoring in Epilepsy*. Gotman J, Ives JR, Gloor P, eds. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1985:3-26.
9. Pataraja E, Lurger S, Serles E, et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;6(6):608-14.
10. Reilly EL. EEG recording and operation of the apparatus. *In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography. Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993: 104-24.
11. Reilly EL. Nasopharyngeal, sphenoidal and other electrodes. *In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography. Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993:653- 9.
12. Risinger MW, Engel JJr, Van Ness PC, Henry TR, Crandall PH. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989;39:1288-93.
13. Silverman D. The anterior temporal electrode and the ten-twenty system. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1960;12:735-7.
14. Sindrup E, Thygesen N, Kristensen O, Alving J. Zygomatic electrodes: their use and value in complex partial epilepsy. *In: Advances in Epileptology: XII^b Epilepsy International Symposium*. Dam M, Gram L, Penry JK (eds). New York, Raven Press, 1981:313-8.
15. Sperling MR, Engel JJr. Electroencephalographic recording from the temporal lobes: a comparison of ear, anterior temporal and nasopharyngeal electrodes 1985;17:510-3.
16. Wilkus RJ, Thompson PM. Sphenoidal electrode positions and basal EEG during long term monitoring. *Epilepsia* 1985; 26(2):137-42.
17. Yves JR, Drislane FW, Schachter SC, et al. Comparison of coronal sphenoidal versus standard anteroposterior temporal montage in the EEG recording of temporal lobe seizures. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1996; 98: 417-21.

ELETRODOS INVASIVOS EM EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE

VERA C TERRA-BUSTAMANTE, MD, PhD; HÉLIO R MACHADO
MD, PhD; E AMÉRICO C SAKAMOTO MD, PhD.

RESUMO

Introdução: A cirurgia de epilepsia é um tratamento eficaz no controle de pacientes com epilepsia intratável. Quando a investigação rotineira não é suficiente para a identificação da zona epileptogênica, a avaliação com eletrodos intracranianos pode colaborar para a sua identificação, podendo ser realizada de forma aguda, no transcorrer da cirurgia, ou com a implantação crônica de eletrodos. Ambas as técnicas têm a sua aplicação clínica e podem ser utilizadas em conjunto para otimizar a ressecção cirúrgica. São indicadas em adultos e crianças e tem boa tolerabilidade, com baixo índice de complicações. Os principais eletrodos utilizados são os eletrodos subdurais e os eletrodos profundos, sendo que a escolha irá depender da natureza da lesão, sua localização e da experiência da equipe com o uso de cada uma das técnicas. Avaliação com eletrodos de forame oval pode ser indicada em casos especiais, como em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial. Os padrões eletrográficos observados são dependentes da localização da lesão, idade do paciente, etiologia da lesão e do eletrodo escolhido, sendo comum o registro de ritmos rápidos ou descargas repetitivas.

Conclusão: a avaliação com eletrodos intracranianos de forma aguda ou crônica é uma ferramenta de uso rotineiro em pacientes com epilepsia de difícil controle medicamentoso, devendo ser utilizada sempre que houver necessidade de melhor delimitação dos limites da ressecção cirúrgica.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico está indicado em pacientes com crises epilépticas intratáveis, desde que as zonas epileptogênica e de déficit funcional possam ser identificadas. Quando a zona epileptogênica não pode ser adequadamente identificada com a avaliação pré-cirúrgica convencional utilizada em cirurgia de epilepsia, mas existe uma suspeita razoável da sua localização, a complementação da avaliação pré-cirúrgica está indicada, sendo utilizados eletrodos com implantação intracraniana. Estes eletrodos permitem ainda a estimulação de áreas eloqüentes auxiliando na identificação de zonas de déficits funcionais. A avaliação com eletrodos intracranianos pode ocorrer de forma aguda, no transcorrer do tratamento cirúrgico (eletrocorticografia intraoperatória – ECOG) ou ser realizada com a implantação crônica de eletrodos. Ainda, especialmente em crianças e adolescentes, a implantação crônica de eletrodos pode ser indicada para a determinação da relação entre a zona epileptogênica e áreas eloqüentes, especialmente na investigação de áreas relacionadas com a linguagem. Cerca de 80 a 85% dos centros especializados no tratamento cirúrgico da epilepsia utilizam estes métodos como auxílio diagnóstico (Kuruvilla e Flink, 2003).

Após a determinação da área a ser explorada, deve-se proceder à escolha da técnica a ser utilizada e quais eletrodos são os mais indicados. A exploração de áreas muito amplas dificulta o diagnóstico topográfico pela limitação técnica em relação ao número de eletrodos que podem ser implantados, devendo assim ser evitadas. O planejamento prévio de todo o procedimento, incluindo o tamanho da craniotomia e o tipo e número de eletrodos a serem implantados diminui o tempo cirúrgico e os riscos para o paciente. A craniotomia deve preferencialmente permitir uma ampla visualização do córtex cerebral, especialmente quando a ECOG é a técnica escolhida, possibilitando ainda o estudo das áreas adjacentes à região alvo, desde que comumente é necessária a ampliação das margens da ressecção.

ECOG E AVALIAÇÃO CRÔNICA

A ECOG como método para investigação em cirurgia de epilepsia tem suas dificuldades, desde que se baseia quase que exclusivamente em achados eletrográficos intercríticos. Embora estes

achados possam ter uma boa correlação com a região epileptogênica, o não registro de crises no intra-operatório pode levar à identificação parcial da região alvo. As decisões devem ser tomadas no intra-operatório e o bom relacionamento entre equipe clínica e cirúrgica é essencial, desde que o neurofisiologista necessita de tempo para realização do registro. No entanto, a ECOG tem como vantagens a resolução em um único tempo, diminuindo os riscos cirúrgicos e seus custos, permitindo ainda uma maior flexibilidade no posicionamento dos eletrodos. O registro pode ser realizado durante o procedimento cirúrgico, em varias etapas, após ressecções parciais, permitindo cirurgias mais conservadoras. Já a avaliação crônica permite o registro de crises epilépticas e melhor mapeamento da zona epileptogênica.

Em pacientes com paroxismos epileptiformes multifocais, em frequência muito elevada, ou com sugestão de crises originadas em múltiplos focos, a ECOG pode não ser suficiente para determinar a extensão da ressecção cirúrgica, devendo-se então partir para uma avaliação com eletrodos implantados cronicamente.

As complicações clínicas são relativamente pouco comuns em ambos os métodos, embora as fístulas líquóricas e o risco de edema cerebral sejam mais frequentes em pacientes com implantação crônica de eletrodos (Önal et al, 2003).

ELETRODOS DISPONÍVEIS E PRINCIPAIS ACHADOS

Os eletrodos para uso de registro intracraniano podem ser divididos em intracranianos e extracerebrais (como os eletrodos de forame oval e os eletrodos subdurais) ou eletrodos intracerebrais (profundos), do tipo agulha. Os eletrodos do tipo forame oval são utilizados em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial, sendo indicados na lateralização da região epileptogênica. Já os eletrodos subdurais e profundos podem ser utilizados ainda para determinação da extensão da ressecção cirúrgica e para estimulação de áreas corticais eloqüentes. Os eletrodos do tipo subdural são utilizados em maior frequência e têm como principal vantagem uma maior cobertura da superfície cortical, mas exige craniotomias mais amplas para o seu posicionamento adequado e não fornece um bom registro de atividades eletrográficas iniciadas em regiões profundas, como fundo de sulcos ou regiões subcorticais. Por outro lado, os eletrodos profundos são excelentes para o registro de regiões

mais profundas, mas oferecem uma cobertura menos extensa da superfície cortical, sendo menos indicados quando é necessária a estimulação de córtex eloqüente (Cusso et al, 2006). A combinação de eletrodos pode ainda ser utilizada, especialmente a associação de eletrodos subdurais com eletrodos profundos (Spencer et al, 1990).

ELETRODOS SEMI-INVASIVOS

Os eletrodos de forame oval são considerados como sendo semi-invasivos. Estes eletrodos são implantados sob sedação com neurolépticos ou anestesia geral, através de punção percutânea, penetrando o forame oval até a saída de líquido pela agulha. Os eletrodos são então introduzidos e devem permanecer na altura do cavo, na cisterna ambiens (Wieser and Schwarz, 2001) O posicionamento dos eletrodos é conferido pelo uso de intensificador de imagens, durante seu o posicionamento.

A indicação do seu uso restringe-se a pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (Wieser and Yasargil, 1982; Wieser and Schwarz, 2001). Ainda, a utilização de técnicas de reconstrução tridimensional pode auxiliar na exata determinação da localização dos eletrodos, melhorando a relação topografia-achados neurofisiológicos. Estudos recentes têm mostrado equivalência na capacidade de lateralização dos eletrodos de forame oval quando comparados com os eletrodos profundos, sugerindo que este método menos invasivo seja suficientemente seguro para a indicação cirúrgica em epilepsia (Velasco et al, 2006), embora alguns autores considerem o seu uso ultrapassado (Benbadis et al, 2006). Ainda, a análise de dipolos com mapas estatísticos não paramétricos tem sido utilizada para melhor topografar os achados intercríticos em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial após a implantação de eletrodos do tipo forame oval (Zumsteg et al, 2006; Zumsteg et al, 2005). O desenvolvimento de novas técnicas de análise de dipolos pode melhorar a eficácia das cirurgias em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (Pastor et al, 2006).

ESTRIAS E PLACAS SUBDURAIAS

As estrias e as placas subdurais são os principais eletrodos utilizados em ECOG e na avaliação crônica. Estes eletrodos são compostos por contatos imersos em uma camada fina e flexível

de silicone (Figuras 1, 2 e 3), permitindo uma acomodação adequada sobre a superfície cortical. No entanto, a distância fixa entre os contatos pode dificultar o seu posicionamento na superfície cortical, dependendo da conformação da área a ser estudada e, quando a suspeita clínica envolve regiões da profundidade de sulcos corticais a sua precisão diagnóstica diminui, desde que se parte do suposto que o fenômeno crítico registrado corresponde a um fenômeno propagado.

A implantação dos eletrodos pode ser otimizada com a realização de ECOG prévia para identificação de áreas mais ativas ao redor da região alvo, desde que na literatura há relatos de que em apenas 23% dos pacientes as anormalidades intercríticas são restritas à lesão estrutu-

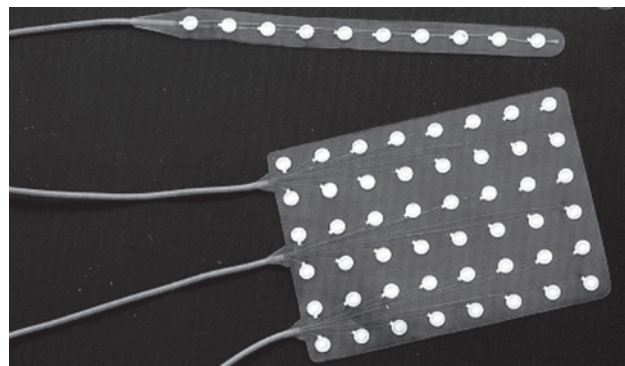


Figura 1: Exemplo de eletrodos subdurais.

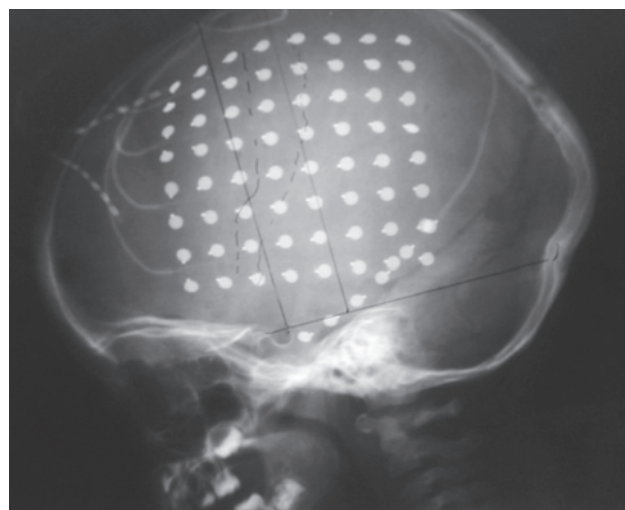


Figura 2: Mapa obtido após a estimulação cortical em paciente submetido à implantação de eletrodos subdurais.

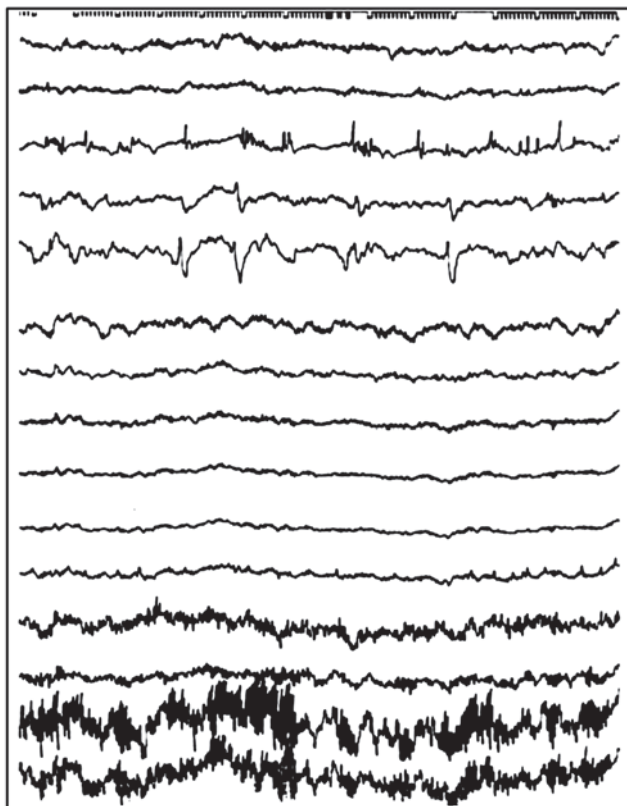


Figura 3: Exemplo de padrão repetitivo em paciente com malformação do desenvolvimento cortical.

ral, quando presente, podendo encontrar-se contíguas à lesão (38% dos casos), ou à distância em 23% dos casos (Awad et al, 1991).

O registro intercrítico geralmente é composto por uma maior quantidade de ritmos rápidos (Fernandez Torre e col., 1999). A amplitude das descargas intercríticas não deve ser considerada como único elemento na definição do foco primário, devendo-se considerar a latência entre os picos (Alarcon et al, 1997; Alarcon et al., 1994). A construção de mapas tridimensionais computadorizados pode permitir a diferenciação entre os picos, melhorando a eficácia do registro (Lemieux and Blume, 1986). Ainda, diversos autores sugerem que a análise dos padrões de propagação das descargas intercríticas pode permitir a identificação de vias neurais específicas (Alarcon et al, 1997; Alarcon e col., 1994). A identificação das zonas líderes e a sua remoção cirúrgica estaria correlacionada com um melhor prognóstico clínico (Alarcon et al, 1997). Outros autores têm sugerido que a análise da frequência das descargas deva ser considerada na proposta cirúrgica, desde que poderiam estar relacionadas com a zona epileptogênica (Asano et al, 2004). Podem ainda ser observados no registro intercrítico ondas

sinusoidais rítmicas, nas faixas alfa e teta ou ondas lentas semi-rítmicas, além de atividade beta de elevada amplitude (Lee et al, 2000; Boonyapisit et al, 2003).

O registro crítico pode ser bastante focalizado, com início das crises epiléticas envolvendo apenas um ou dois contatos ou uma região. Mas em alguns pacientes o registro pode ser mais difuso, dificultando a definição da zona epileptogênica. Quando o registro é mais difuso, pode sugerir que o fenômeno crítico já esteja propagado e que os eletrodos implantados possam não estar adequadamente localizados (Lee et al, 2004). Nestes casos, a análise conjunta entre EEG crítico e intercrítico é essencial para a delimitação da área a ser ressecada, podendo-se avaliar a possibilidade de reposicionamento dos eletrodos. A classificação das anormalidades intercríticas em padrão crítico e intercrítico pode auxiliar nesta diferenciação (Ferrier et al, 2001; Palmiini et al, 1995). O padrão crítico seria composto por descargas rítmicas com duração de vários segundos e surtos de atividade rápida seguidas ou não de descargas rítmicas contínuas. O desaparecimento deste padrão após a ressecção estaria correlacionado com melhor prognóstico cirúrgico (MacBride et al, 1991; Ferrier et al, 2001), o mesmo ocorrendo com a retirada de focos secundários frequentemente ativados ou de áreas envolvidas na propagação precoce das crises (Jayakar et al., 1994; Chen et al., 2002). Ainda, atividade crítica composta por ritmos beta acima de 35 a 40Hz podem ser identificados particularmente no início das crises (Fisher et al, 1992).

ELETRODOS PROFUNDOS

O uso de eletrodos com implantação intracerebral teve início na década de 50 para investigação em pacientes com epilepsia generalizada e crises de pequeno mal, tendo o seu uso sido mais difundido após o desenvolvimento do estereotáxico para uso em humanos por Spiegel e Wycis e dos mapas topográficos de Talairach e Bancaud (Cusso et al, 2006). Os eletrodos profundos são do tipo agulha e podem ser implantados a olho nu ou por meio de estereotaxia. A implantação deve ser feita após a realização de um pequeno orifício com uma broca no crânio, de tamanho suficiente para a passagem do eletrodo, podendo oferecer maior risco pela penetração no córtex, podendo perfurar pequenos vasos sanguíneos e causar hemorragias. Po-

dem ser utilizados praticamente em todos os casos que necessitem de estudo intracraniano e sua melhor indicação e para o registro em giros mais profundos e estruturas mesiais, como o lobo temporal, a ínsula e estruturas interhemisféricas, sendo considerados como essenciais para determinação da extensão cirúrgica em pacientes com epilepsia do lobo frontal (Guenot et al, 2001).

O número de eletrodos implantados é bastante variável, sendo que alguns centros chegam a implantar centenas de eletrodos, particularmente para estudo dos lobos frontais e as técnicas de implantação são semelhantes quando considerados adultos e crianças. A implantação deve envolver a região alvo e os seus arredores, aumentando a chance de delimitação da área epileptogênica.

Os padrões eletrográficos geralmente são compostos por ritmos de alta frequência e baixa voltagem, com propagação para os eletrodos adjacentes. Em pacientes com síndrome de West, alguns autores têm observado ritmo rápido seguido de atenuação do traçado envolvendo apenas alguns contatos implantados, sem propagação para os eletrodos adjacentes (Cusso et al, 2006). Já em pacientes com esclerose mesial temporal os registros geralmente evidenciam um padrão de propagação do hipocampo ao córtex subtemporal e vice-versa, sugerindo uma ampla conexão entre estas duas regiões (Alarcon e col., 1997).

As principais desvantagens do uso dos eletrodos profundos são o risco de hemorragia intraparenquimatosa, risco de infecção e a dificuldade para exploração de grandes áreas corticais, além do elevado custo (Benbadis et al, 2006).

ACHADOS ELETRÓGRAFICOS DEPENDENTES DA ETIOLOGIA

A relação entre padrões específicos de anormalidades intercríticas e críticas tem sido discutida na literatura por vários autores. Assim, pacientes com lesões destrutivas podem apresentar um padrão mais atenuado das descargas, enquanto pacientes com malformações do desenvolvimento cortical podem apresentar um padrão repetitivo de descargas intercríticas. Estes achados são mais frequentes quando existem células em balão ao exame histológico (Rosenow et al, 1998). Este padrão, muitas vezes se confunde com a atividade crítica e a sua ressecção é correlacionada com melhor prognóstico pós-operatório (Ferrier et al, 2006; Asano et al, 2004; Marioka et al, 1999; Palmini et al, 1995).

ACHADOS ELETRÓGRAFICOS DEPENDENTES DA IDADE

Pacientes com epilepsia refratária na infância e adolescência podem necessitar do uso de técnicas de avaliação com eletrodos intracranianos, tanto subdurais como profundos. Um bom suporte para a criança e acompanhante são essenciais para que o procedimento transcorra de forma tranqüila e para a identificação precoce de complicações clínicas (Dean, 1994). Em crianças, o registro crônico pode ser mais indicado, desde que são comuns lesões mais extensas e a necessidade de estimulação de áreas eloqüentes. Já em adolescentes, o registro intraoperatório pode ser suficiente quando lesões mais focais estão presentes.

Em nossa casuística, registros com eletrodos intracranianos têm sido utilizados em cerca de metade dos pacientes com idade até 18 anos submetidos ao procedimento cirúrgico (Terra-Bustamante et al, 2005). Nestes pacientes houve um predomínio dos registros com ECOG, sendo que não foram realizadas implantações com eletrodos profundos. Eletrodos de forame oval foram utilizados em dois adolescentes com epilepsia do lobo temporal, sendo em ambos os casos indicada a cirurgia. Todos os pacientes submetidos a avaliação crônica com eletrodos subdurais toleraram bem o procedimento, com baixo índice de complicações clínicas, sendo que o paciente mais jovem avaliado tinha apenas 9 meses.

CONCLUSÕES

A avaliação com eletrodos intracranianos é um potente aliado para a delimitação da zona epileptogênica em pacientes em que a avaliação clássica não foi conclusiva, devendo ser utilizada sempre que disponível. A escolha da técnica dependerá de diversos fatores como a localização e extensão da lesão, a idade do paciente e a experiência do neurofisiologista e do neurocirurgião.

BIBLIOGRAFIA

- Alarcon G, Guy CN, Binnie CD, Walker SR, Elwes RD, Polkey CE. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57(4):435-49, 1994.
- Alarcon G, Garcia Seoane JJ, Binnie CD, Martin Miguel MC, Juler J, Polkey CE, Elwes RD, Ortiz Blasco JM. Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 120 (Pt 12):2259-82, 1997.

- Asano E, Benedek K, Shah A, Juhasz C, Shah J, Chugani DC, Muzik O, Sood S, Chugani HT. Is intraoperative electrocorticography reliable in children with intractable neocortical epilepsy? *Epilepsia*. 45(9):1091-9, 2004.
- Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Luders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia*. 32(2):179-86, 1991.
- Benbadis SR, Wyllie E, Bingaman WE. Intracranial electroencephalography and localization studies. In: *The Treatment of Epilepsy*. Fourth Edition, 1059-1067, 2006.
- Boonyapisit K, Najm I, Klem G, Ying Z, Burrier C, LaPresto E, Nair D, Bingaman W, Prayson R, Lüders H. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia*. 44(1):69-76, 2003.
- Chen LS, Otsubo H, Ochi A, Lai WW, Sutoyo D, Snead OC 3rd. Continuous potential display of ictal electrocorticography. *J Clin Neurophysiol*. 19(3):192-203, 2002.
- Cossu M, Cardinale F, Castana L, Nobili L, Sartori I, Lo Russo G. Stereo-EEG in children. *Childs Nervous System* 22: 766-778, 2006.
- Dean P. Grids for kids: the pediatric patient undergoing invasive extraoperative EEG monitoring. *J. Neurosci Nurs*. 26(6): 352-356, 1994.
- Fernandez Torre JL, Alarcon G, Binnie CD, Seoane JJ, Juler J, Guy CN, Polkey CE. Comparison of sphenoidal, foramen ovale and anterior temporal placements for detecting interictal epileptiform discharges in presurgical assessment for temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 110(5):895-904, 1999.
- Ferrier CH, Alarcon G, Engelsman J, Binnie CD, Koutroumanidis M, Polkey CE, Janota I, Dean A. Relevance of residual histologic and electrocorticographic abnormalities for surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 42(3):363-71, 2001.
- Fisher RS, Webber WR, Lesser RP, Arroyo S, Uematsu S. High frequency EEG activity at the start of seizures. *J. Clin. Neurophysiol*. 9(3):441-448, 1992.
- Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguire F, Sindou M. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *Stereo Electro EncephaloGraphy*. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 77(1-4): 29-32, 2001.
- Jayakar P., M. Duchowny, e cols. "Intraictal activation in the neocortex: a marker of the epileptogenic region." *Epilepsia* 35(3): 489-94, 1994.
- Kuruvilla A, Flink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? *Seizure*. 12(8):577-84, 2003.
- Lee SA, Spencer DD, Spencer SS. Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. *Epilepsia*. 41(3): 297-307, 2000.
- Lee SK, Kim KK, Nam H, Oh JB, Yun CH, Chung CK. Adding or repositioning intracranial electrodes during presurgical assessment of neocortical epilepsy: electrographic seizure pattern and surgical outcome. *J. Neurosurgery*. 100(3): 463-471, 2004.
- Lemieux JF, Blume WT. Topographical evolution of spike-wave complexes. *Brain Res*. 14; 373 (1-2): 275-287, 1986.
- McBride MC, Binnie CD, Janota I, Polkey CE. Predictive value of intraoperative electrocorticograms in resective epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 30(4):526-32, 1991.
- Morioka T, Nishio S, Ishibashi H, Muraishi M, Hisada K, Shigeto H, Yamamoto T, Fukui M. Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography. *Epilepsy Res*. 33(2-3):177-87, 1999.
- Onal C, Otsubo H, Araki T, Chitoku S, Ochi A, Weiss S, Elliott I, Snead OC 3rd, Rutka JT, Logan W. Complications of invasive subdural grid monitoring in children with epilepsy. *J Neurosurg*. 98(5):1017-26, 2003.
- Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*. 37(4):476-87, 1995.
- Pator J, Prida LM, Hernando V, Sola RG. Voltage sources in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovale electrodes. *Clinical Neurophysiology* 117: 2604-2614, 2006.
- Rosenow F, Luders HO, Dinner DS, Prayson RA, Mascha E, Wolgamuth BR, Comair YG, Bennett G. Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency. *Epilepsia*. 39(8):850-6, 1998.
- Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson R. Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. *Neurology*. 40(1): 74-79, 1990.
- Terra-Bustamante, VC, Fernandes RMF, Inuzuka LM, Velasco TR, Alexandre Jr V, Wichert-Ana L, Funayama S, Garzon E, Santos AC, Araujo D, Walz R, Assirati JA, Machado HR, Sakamoto AC. Surgical amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiology, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst*. 21:546-551, 2005.
- Velasco TR, Sakamoto AC, Alexandre Jr V, Walz R, Dalmagro CL, Bianchin MM, Araújo D, Santos AC, Leite JP, Assirati JA, Carlotti Jr C. Foramen ovale electrodes can identify a focal seizure onset when surface EEG fails in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 47(8): 1300-1307, 2006.
- Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampotomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg. Neurol*. 17(6): 445-457, 1982.
- Wieser GH, Schwarz U. Topography of foramen ovale electrodes by 3D image reconstruction. *Clinical Neurophysiology*. 112: 2053-2056, 2001.
- Zumsteg D, Friedman A, Wennenberg RA, Wieser HG. Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: correlation with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clinical Neurophysiology* 116: 2810-2818, 2005.
- Zumsteg D, Friedman A, Wieser HG, Wennenberg RA. Propagation of Interictal discharges in temporal lobe epilepsy: correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clinical Neurophysiology* 117: 2615-2626, 2006.

MODELOS EXPERIMENTAIS DE EPILEPSIA FOCAIS

LUIZ EUGÊNIO ARAÚJO MELLO

INTRODUÇÃO

Epilepsia é um termo genérico que se refere a conjunto heterogêneo de distúrbios do sistema nervoso central. As epilepsias podem ser categorizadas em generalizadas e parciais, com referência ao envolvimento de parte do sistema nervoso (parciais) ou de ambos hemisférios cerebrais (generalizadas). Há algum tempo atrás as epilepsias parciais eram referidas como epilepsia focais. Esse termo (focais) caiu em desuso visto que nem sempre era possível determinar esse “foco” epilético. Por outro lado a manifestação clínica da crise epilética, tendo uma natureza limitada, certamente permitia o emprego do termo parcial, que assim prevalece neste momento. Por outro lado, o termo “focal” tem certamente um importante apelo quando se considera a geração de uma dada crise epilética. É evidente que a crise deve ter início em uma porção de tecido (aí considerado o conjunto de neurônios, de células gliais, vasos sanguíneos, matriz extra-celular) e assim essa porção de tecido poderia ser chamado de “foco”.

Ainda que nos casos das epilepsias humanas, o conceito de foco possa ter diversos complicantes (dos quais apenas um foi indicado acima) quanto se trata de um modelo experimental, a

ideia de foco pode ser certamente mais aceitável. Assim, de forma geral, denominamos de modelos de epilepsia focal aqueles modelos que servem para modelar as epilepsias parciais vistas na clínica.

Um importante atributo de qualquer modelo tem a ver com o que se pretende modelar. Além disso, um modelo é sempre apenas um modelo e jamais a situação real. Tem portanto limitações, que devem ser do conhecimento de seu usuário.

MODELOS EM GERAL

Um modelo de epilepsia pode ter várias dimensões e planos de categorização. Pode ser um modelo *in vivo*, utilizando portanto um animal inteiro, ou um modelo *in vitro*, utilizando uma fatia de tecido ou uma cultura de células ou ainda células isoladas. Duas variantes ainda existem nessa dimensão, modelos *in situ*, onde o cérebro é mantido em seu local mas o animal morto é oxigenado e mantido em equilíbrio graças a canulação das carótidas, e modelos *in silico*, na verdade um trocadilho com os demais termos para referir as modelagens feitas em computador.

Uma outra dimensão refere-se ao tipo de célula, de conjunto de células ou de animais que se utilizar. Uma outra intimamente relacionada a esta é a genética. Assim, evidentemente, ao usar

um camundongo (*Mus*) como animal de experimentação, posso ter acesso a um gigantesco repertório de mutações genéticas espontâneas ou induzidas e que me permitam acessar detalhes da sinalização celular. Ratos (*Rattus*) por outro lado, permitem uma maior acesso em termos de abordagens eletrofisiológicas crônicas bem como da própria análise comportamental por meio do vídeo, além é claro de terem um encéfalo significativamente maior. Cobaias ou porcos-da-Índia (*Cavia*) são muito utilizados em experimentos em que se fatia o encéfalo ou mais especificamente para aquela preparação *in situ* acima referida. Macacos tiveram um tempo áureo de uso, principalmente com animais do velho mundo (*Macaca* e *Papio*) nas décadas de 1950 até 1970 tendo tido uma importante redução desde então. Outros roedores que foram ou estão sendo utilizados são o *Proechymis* o gerbo (*Meriones unguiculatus*) e em primatas o sagui (*Callithrix*) Fora os mamíferos, a mosca das frutas (*Drosophila*), o peixe paulistinha (*Danio rerio*), os ovócitos de *Xenopus* igualmente têm contribuído com modelos de epilepsia, além de mais antigamente terem sido descritos modelos em aves (*Gallus*), anfíbios (*Bufus*) e tartarugas (*Chrysemys*).

Outras dimensões incluem crônico *versus* agudo e com crises espontâneas *versus* induzidas. Essas duas dimensões por sua vez podem misturar-se havendo modelos de crises agudas espontâneas bem como modelos de crises induzidas crônicas. Ainda uma outra dimensão refere-se a forma de indução das crises que pode ser mediante a aplicação de estímulos químicos (drogas, toxinas) ou físicos (frio, calor, eletricidade, mecânico, som, luz) que por sua vez podem produzir crises agudamente ou desencadear a emergência de crises tardias e espontâneas.

O QUE MODELAR?

Ainda que a maioria dos trabalhos com epilepsia use modelos de epilepsia em ratos (12.913 trabalhos no PubMed em 10/01/07), há um significativo contingente de pesquisa em epilepsia em camundongos (6.056) e um número bem menor nas demais espécies (457 em cobaias, 254 em gerbiolos, 204 em Rhesus, 53 em *Drosophila*). Esses números indicam que muitas vezes possivelmente não se utiliza o melhor modelo para modelar uma dada situação ou pergunta clínica. É certo que o rato, não

necessariamente é o animal que melhor mimetiza ou se adequa a responder as perguntas feitas nesses diversos trabalhos de pesquisa. Por outro lado, a disponibilidade do animal em um dado laboratório, a tradição de um grupo de pesquisa, e um certo comodismo resultam nesse uso majoritário de ratos. Da mesma forma, é pouco provável que a concentração de trabalhos em 5 formas de indução de convulsões ou epilepsia (2.847 pentilenotetrazol, 2621 *kindling*, 1.868 ácido cáínico, 801 pilocarpina, 723 eletrochoque máximo) resulte em uma adequada caracterização das várias nuances e perguntas científicas em epilepsia.

Assim, a definição adequada da hipótese experimental, da pergunta sendo formulada, deve ser o primeiro elemento no estabelecimento do modelo escolhido. Idealmente uma dada demonstração deveria inclusive ser feita em mais de um modelo experimental de forma a eliminar aspectos de interpretação que possam ser específicos apenas de um dado modelo (permitam generalizar os achados). O outro item essencial na definição do modelo é conhecer-se bem o modelo e saber de suas limitações e de suas vantagens.

Em epilepsia as perguntas poderiam ser divididas naquelas relativas a ictogênese (geração de crises) e epileptogênese (geração de epilepsia). Nesses termos podemos estar buscando entender como uma crise é gerada. Quais os circuitos neuroanatômicos envolvidos, que evidentemente variam de acordo com a região do sistema nervoso (neocortex, amígdala, hipocampo) e com a forma de indução (química, física) e com a idade de indução (animal adulto, jovem). Quais os sistemas de neurotransmissão, em termos de sua identidade (GABA, glutamato, NPY), nível de envolvimento (síntese, liberação, degradação, receptores). Podemos igualmente tentar entender como uma crise acaba, ou ainda como algumas crises tardam em acabar e evoluem para um estado de mal epiléptico. E para cada uma dessas perguntas, certamente um modelo ideal e distinto deve existir.

No curso essa apresentação vai detalhar alguns dos mais importantes modelos de crises e epilepsia focal e usará como base a bibliografia abaixo indicada.

QUESTÕES BASE PREPARATÓRIAS:

1) Porque usar modelos de epilepsia focal?

- 2) Qual a diferença entre um modelo de epilepsia e um modelo de crise focal?
- 3) Em que condições é mais vantajoso utilizar um modelo *in vitro*?
- 4) Podemos chamar de convulsão uma descarga epiléptica *in vitro*?
- 5) Porque utilizar outras espécies de mamíferos?
- 6) Quais os limites a serem vencidos?

REFERÊNCIA CENTRAL

Models of Seizures and Epilepsy. by A Pitkänen, PA Schwartzkroin, SL Moshé, Elsevier, Amsterdam, 2006

OUTRAS REFERÊNCIAS

Altrup U. Epileptogenicity and epileptic activity: mechanisms in an invertebrate model nervous system. *Curr Drug Targets*. 2004;5(5):473-84.

Benke TA, Swann J. The tetanus toxin model of chronic epilepsy. *Adv Exp Med Biol*. 2004;548:226-38.

Buckmaster PS. Laboratory animal models of temporal lobe epilepsy. *Comp Med*. 2004 ;54(5):473-85.

Cortez MA, Perez Velazquez JL, Snead OC 3rd. Animal models of epilepsy and progressive effects of seizures. *Adv Neurol*. 2006;97:293-304.

Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies. *Trends Neurosci*. 2005;28(2):108-15.

Coulter DA, McIntyre DC, Loscher W. Animal models of limbic epilepsies: what can they tell us? *Brain Pathol*. 2002;12(2):240-56.

Dichter MA. Models of epileptogenesis in adult animals available for antiepileptogenesis drug screening. *Epilepsy Res*. 2006;68(1):31-5.

Engel J Jr. Models of focal epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:392-9.

Heinrichs SC, Seyfried TN. Behavioral seizure correlates in animal models of epilepsy: a road map for assay selection, data interpretation, and the search for causal mechanisms. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):5-38.

Jefferys JG. Models and mechanisms of experimental epilepsies. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 12:44-50.

Karhunen H, Jolkkonen J, Sivenius J, Pitkanen A. Epileptogenesis after experimental focal cerebral ischemia. *Neurochem Res*. 2005;30(12):1529-42.

Kupferberg H. Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 4:7-12.

Leite JP, Garcia-Cairasco N, Cavalheiro EA. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Res*. 2002;50(1-2):93-103.

McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE*. 2006;2006(356):re12.

Pitkanen A, McIntosh TK. Animal models of post-traumatic epilepsy. *J Neurotrauma*. 2006;23(2):241-61.

Schauwecker PE. Complications associated with genetic background effects in models of experimental epilepsy. *Prog Brain Res*. 2002;135:139-48.

Schwartzkroin PA, Roper SN, Wenzel HJ. Cortical dysplasia and epilepsy: animal models. *Adv Exp Med Biol*. 2004;548:145-74. Review.

Snead OC 3rd, Clapcote SJ, Roder JC, Boulianne GL. Novel strategies for the development of animal models of refractory epilepsy. *Adv Neurol*. 2006;97:155-71.

Stafstrom CE, Sutula TP. Models of epilepsy in the developing and adult brain: implications for neuroprotection. *Epilepsy Behav*. 2005; Suppl 3:S18-24.

Yang Y, Frankel WN. Genetic approaches to studying mouse models of human seizure disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2004;548:1-11.

Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005; 46(11):1724-43.

MODELOS EXPERIMENTAIS DE EPILEPSIAS GENERALIZADAS

NORBERTO GARCIA-CAIRASCO

As epilepsias correspondem a um conjunto de distúrbios do sistema nervoso central, decorrente de descargas excessivas e anormais de neurônios, geralmente associadas à hipersincronismo e/ou hiperexcitabilidade (Engel, 2001). Dentre os quadros epilépticos mais graves encontram-se as crises denominadas generalizadas ou mesmo as síndromes epilépticas correspondentes, na classificação da *International League Against Epilepsy (ILAE; Commission, 1981; Commission, 1989)*. Nas classificações da ILAE, os critérios clínicos e eletrencefalográficos constituem os pilares para diferenciar crises parciais (ou focais) das generalizadas. Mais recentemente, outros métodos complementares tais com os de imagem funcional (SPECT, fMRI) têm sido usados para melhorar o diagnóstico em situações problema. As epilepsias generalizadas podem ser classificadas em vários tipos segundo suas manifestações. De certa maneira são facilmente discriminadas as crises generalizadas não convulsivas ou ausências típicas, das crises generalizadas com manifestações convulsivas, entre elas as crises mioclônicas e as crises tônico-clônicas.

Embora se fale ao logo das décadas que as crises ou mesmo as epilepsias focais sejam aquelas nas quais o início é observado em áreas localizadas, e as generalizadas, ao contrário, teriam como início descargas sincrônicas provenientes de ambos os hemisférios cerebrais, estudos mais recentes mostram como mesmo nas chamadas crises generalizadas primárias, é possível encontrar, não infreqüentemente, atividade focal,

ou ao menos uma franca assimetria no início das descargas (Lopes da Silva, 2006; Engel, 2006). Para revisões e discussões recentes sobre classificação das epilepsias, veja Lüders et al (2000; 2006); Engel et al, 2006.

Na classificação original das epilepsias (Commission, 1989) as epilepsias foram diferenciadas como sintomáticas ou idiopáticas, segundo a presença de causa conhecida ou uma susceptibilidade herdada para apresentar crises. Mais recentemente estes critérios para a classificação estão sendo reavaliados, o que tem tido como efeito a inclusão de fatores semiológicos e quando necessário a incorporação de resultados de imagem funcional (Engel, 1998; Lüders e cols., 1998; Engel e cols., 2001).

Na presente aula serão discutidos os modelos experimentais que mimetizam (1) a situação denominada clinicamente de ausência típica, correspondendo EEGraficamente ao complexo ponta-onda lenta (3 ciclos por segundo); (2) as crises mioclônicas com ênfase nas fotomioclonias e (3) as crises generalizadas tônico-clônicas. As ausências serão discutidas em modelos que induzem hipersincronismo, geralmente após aplicação sistêmica ou mesmo central (tálamo-cortical), de drogas em animais experimentais, assim como em mutantes que expressam o fenótipo das ausências ou em cepas geneticamente selecionadas (Marescaux et al, 1999; Hosford, 1999, 1995; Avoli et al, 1987, 2006, Urrestarazu, 2006 Steriade, 2006). As crises fotomioclônicas serão exemplificadas pelo modelo do babuíno (*Papio*

papio) fotossensível (Garcia-Cairasco, 1999) e as crises generalizadas tônico-clônicas serão exemplificadas pelo modelo de crises audiogênicas (Garcia-Cairasco et al, 1993; Garcia-Cairasco, 2002; 2006).

No último caso discutiremos a diferença entre crises generalizadas tônico-clônicas, que acontecem agudamente (Faingold, 2004), e aquelas que se repetem permitindo estudar fenômenos comportamentais (Fentress, 1992; Garcia-Cairasco et al, 1996), EEGráficos (Moraes et al, 2000), celulares (Romcy-Pereira et al, 2003; Galvis-Alonso et al, 2004) e moleculares (Gitai et al, 2006) que acontecem durante a expressão do estado crônico destes processos.

Uma publicação de fôlego e de excelente qualidade, entre outras, é o livro recentemente publicado sobre uma inúmera variedade de modelos experimentais de crises e de epilepsias (Pitkanen et al, 2006), obviamente transcendendo às generalizadas. Verifique também a revisão sobre modelos agudos e crônicos de crises e epilepsias generalizadas tônico-clônicas em Garcia-Cairasco (2006).

Agradecimentos. Às Fundações e Instituições de apoio à Pesquisa FAPESP, CNPQ, PADCT, PRONEX, CAPES-PROEX e FAEPA, pelo apoio financeiro. Aos membros do Laboratório de Neurofisiologia e Neuroetologia Experimental do Departamento de Fisiologia da FMRP-USP. Ao Prof. Dr. Esper Abrão Cavalheiro, pelo convite para participar desta excelente experiência.

REFERENCE LIST

1. Avoli M. Mechanisms of generalized epilepsy with spike and wave discharge. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987;39:184-90.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22, 489-501. 1981.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22, 489-501. 1989.
4. Engel Jr J, Berg A Andermann F Avanzini G Berkovic S Blume W Dulac O van Emde Boas W Fejerman N Plouin P Scheffer I Seino M Williamson P Wolf P. Debate on the classification of epileptic seizures and syndromes. Are epilepsy classifications based on epileptic syndromes and seizure types outdated? *Epileptic Disord.* 8[2], 159-163. 2006.
5. Engel Jr J. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 39, 1014-1017. 1998.
6. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;47:1558-68.
7. Faingold CL. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. *Prog Neurobiol* 2004;72:55-85.
8. Fentress JC. History of developmental neuroethology: early contributions from ethology. *J Neurobiol* 1992;23:1355-69.
9. Galvis-Alonso OY, Cortes De Oliveira JA, Garcia-Cairasco N. Limbic epileptogenicity, cell loss and axonal reorganization induced by audiogenic and amygdala kindling in wistar audiogenic rats (WAR strain). *Neuroscience* 2004;125:787-802.
10. Garcia-Cairasco N, Terra VC, Doretto MC. Midbrain substrates of audiogenic seizures in rats. *Behav Brain Res* 1993;58:57-67.
11. Garcia-Cairasco N, Wakamatsu H, Oliveira JA, Gomes EL, Del Bel EA, Mello LE. Neuroethological and morphological (Neo-Timm staining) correlates of limbic recruitment during the development of audiogenic kindling in seizure susceptible Wistar rats. *Epilepsy Res* 1996;26:177-92.
12. Garcia-Cairasco N. Neurobiologia das Epilepsias Reflexas e Fotomioclônicas Experimentais. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Lemos Editorial, 1999:101-9.
13. Garcia-Cairasco N. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures. *Hear Res* 2002;168:208-22.
14. Garcia-Cairasco N. Behavior, neural circuits and plasticity in acute and chronic models of generalized tonic-clonic seizures. *Generalized Seizures: From clinical phenomenology to underlying systems and networks. Progress in Epileptic Disorders*. Esher, Surey, United Kingdom.: John Libbey-Eurotext., 2006:197-228.
15. Gitai DLG, Valente V Martinelli HN Fachin Al Mello SS Oliveira JAC Passos GAS Sakamoto ET Donaldi EA Leite JP Garcia Cairasco N Paçó Larson ML. Os níveis hipocâmpais do RNA não codificador BC1 são modulados em resposta a crises epilêpticas audiogênicas. Anais do 52 Congresso Brasileiro de Genética . 2007.
16. Hosford DA. Models of primary generalized epilepsy. *Curr Opin Neurol* 1995;8:121-5.
17. Hosford DA, Lin FH, Wang Y *et al*. Studies of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures: regulatory mechanisms and identification of the lh gene. *Adv Neurol* 1999;79:239-52.
18. Lopes da Silva F. Cortical Trigger in generalized seizures. Esher, Surey, United Kingdom.: John Libbey-Eurotext., 2006:271-81.

19. Lüders HO, Acharya J, Alexopoulos A, Baumgartner C, Bautista J, Burgess R, Carreno M, Diehl B, Dinner D, Ebner A, Foldvary N, Godoy J, Hamer H, Ikeda A, Kallen K, Kellinghaus C and et al. Are epileptic classifications based on epileptic syndromes and seizure types outdated? *Epileptic Disord.* 8, 81-85. 2006.
20. Lüders HO, NSBR. Semiologic classification of epileptic seizures. In: Lüders HO, So N, ed. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000:263-85.
21. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C *et al.* Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006-13.
22. Marescaux C, Vergnes M. Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg (GAERS). *Ital J Neurol Sci* 1995;16:113-8.
23. Moraes MF, Del Vecchio F, Terra VC, Garcia-Cairasco N. Time evolution of acoustic 'information' processing in the mesencephalon of Wistar rats. *Neurosci Lett* 2000;284:13-6.
24. Pitkanen A. SPAME. *Models of Seizures and Epilepsy*. Elsevier Academic Press, 2006.
25. Romcy-Pereira RN, Garcia-Cairasco N. Hippocampal cell proliferation and epileptogenesis after audiogenic kindling are not accompanied by mossy fiber sprouting or Fluoro-Jade staining. *Neuroscience* 2003;119:533-46.
26. Steriade M. Neuronal substrates of spike-wave seizures and hypersarrhythmia in corticothalamic systems. *Adv Neurol* 2006;97:149-54.
27. Urrestarazu E, Jirsch JD, LeVan P *et al.* High-frequency intracerebral EEG activity (100-500 Hz) following interictal spikes. *Epilepsia* 2006;47:1465-76.

NEUROCHEMICAL ALTERATIONS RELATED TO FOCAL EPILEPSY

MARIA DA GRAÇA NAFFAH MAZZACORATTI

RESUMO

Crises parciais, as principais características das epilepsias focais têm sido relacionadas a importantes impactos no cérebro, assim como com a eventual evolução dessas síndromes. Assim, diferentes autores têm demonstrado que crises de longa duração desencadeiam uma complexa alteração neuroquímica em neurônios e células da glia, principalmente na epilepsia do lobo temporal. Esses eventos imediatos ou de longa duração modificam o ambiente através da alteração de fatores tróficos, enzimas, proteínas do citoesqueleto, proteínas da matrix extracelular e fosforilação de macromoléculas. Além disso, crises podem induzir proliferação de células da glia (gliose) e morte neuronal. Essas modificações promovem a remodelação sináptica que pode afetar a excitabilidade neuronal de estruturas temporais, levando ao aparecimento de uma hiperexcitabilidade permanente. Infelizmente, as epilepsias focais e em particular a epilepsia do lobo temporal não são disfunções simples. As alterações neuroquímicas encontradas no cérebro de animais, submetidos aos modelos experimentais de epilepsia ou em humanos mostram alto grau de complexidade, que serão sumarizadas abaixo. Devido a essa complexidade, focalizaremos apenas as alterações relativas à epilepsia do lobo temporal.

ABSTRACT

Partial seizures, the main characteristic of focal epilepsies, have been related to important brain impact as well as to the eventual evolution of these syndromes. Thus, different authors have demonstrated that long-lasting seizures unchain a complex chemical cascade, triggering neurochemical alteration in neurons and glial cells mainly in temporal lobe epilepsy (TLE). These immediate or long-lasting events can modify the cellular environment through changes of ionic gradient across the cell membrane, alteration of gene expression such as receptors, trophic factors, enzymes, proteins from cytoskeleton, protein from matrix and the phosphorylation of macromolecules. Furthermore, seizures can induce reactive gliosis, generated by cell death, induced by these long-lasting convulsions. These modifications promote synaptic remodeling, which can change the excitability of neurons from temporal structures, leading to the appearance of brain damage and a permanent hyper-excitability. Unfortunately, focal epilepsies, and in particular the temporal lobe epilepsy are not an easily understandable brain dysfunction. The neurochemical alteration found in the brain of experimental animals as well as in human brain show high degree of complexity, which will be summarized below. Due to this high complexity we will focus only the alterations related to the temporal lobe epilepsy.

A. NEUROTRANSMISSION

Since the hippocampal formation seems to be an important structure in temporal lobe epilepsy several authors have reported neurochemical alterations in this structure. The hippocampus of rats submitted to the epilepsy model induced by pilocarpine shows increased utilization rate of norepinephrine (NE) and decreased utilization rate of dopamine during the acute, silent and chronic period of this model. As reported, the utilization rate of serotonin was increased only the acute phase (Cavalheiro et al., 1994).

The NE depletion has been associated to increased seizure susceptibility and NE release may be related to protection against seizure spread or initiation (MacIntyre and Edson, 1982). In contrast, in seizures induced by lithium plus pilocarpine, dopamine D2 antagonist reduce the threshold for convulsion and D1 antagonist prevent the convulsive activity, showing that dopaminergic receptors exert opposite function on the regulation of convulsive activity in this model (Barone et al., 1991).

According to Radley and Jacobs (2003), pilocarpine-induced SE increases cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via $5HT_{1A}$ receptor-dependent mechanism, since the blockade of this receptor prevents the seizure-induced enhancement neurogenesis. However, this treatment did not blockade the development of mossy fiber sprouting neither the appearance of spontaneous seizures in the epilepsy model induced by pilocarpine. On the other hand, intra-hippocampal infusion of DA and 5HT via microdialysis probe, in determined concentration, protected the brain from seizures induced by pilocarpine (Clinckers et al., 2004). Taken together, these data associate monoaminergic pathway with the development of temporal lobe epilepsy.

Concerning to aminoacidergic neurotransmission, the acute phase of pilocarpine model was characterized by an increased glutamate release, in the hippocampus (Cavalheiro et al., 1994, Costa et al, 2004). Hippocampal synaptosomes from animals presenting long-lasting SE (12 h) still showed increased release of glutamate. However, the uptake of this amino acid is normal in animals presenting 12h of SE, suggesting an excitatory phenomenon, during the acute phase of pilocarpine model. In addition, Ormandy et al

(1989) have showed that MK-801, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist produces an effective and dose-dependent anticonvulsant action on lithium-pilocarpine model, suggesting that activation of NMDA receptor plays an important role in SE and brain damage. Using microdialysis probes Smolders et al (1997) described a long-lasting increase in the release of glutamate in the rat hippocampus, also supporting the excitatory phenomenon. Indeed, when glutamate activates NMDA receptors, the intracellular Ca^{++} raises inducing activation of lipases, proteases and nucleases, killing the cell by necrosis and/or apoptosis.

The expression of proteins related to NMDA receptor is also modified in pilocarpine model of epilepsy. Mint1 or X11 alpha plays an important role in vesicle synaptic transport toward the active zone at presynaptic site and also participates in the transport of NR2B subunit of NMDA receptor at the postsynaptic site. According to Scorza et al. (2003) this protein, mainly expressed in CA1 regions of control animals, presented its levels decreased 5 h after SE onset and increased levels during the silent and chronic groups, suggesting that this protein is related to plasticity during epileptogenesis.

In addition, Smolders et al (2004) reported anticonvulsant effects of metabotropic glutamate receptors (mGlu1 and mGlu5) antagonist in this model and other authors also showed increased expression of mGluR2/3 in stratum lacunosum moleculare of CA1 and dentate gyrus, one day after pilocarpine-induced SE. Funke et al., (2003) also found increased expression of mGluR1 in all hippocampal formation during the acute and silent periods, showing the participation of other glutamate receptors in excitatory phenomenon of temporal lobe epilepsy. According to Khan et al. (1999) the anticonvulsant action of diazepam against pilocarpine-induced seizures is associated with a prompt attenuation of extracellular hippocampal glutamate overflow, without concurrent alteration of pilocarpine-induced increases in endogenous GABA levels.

The silent phase of pilocarpine model is marked by an important unbalance between inhibition and excitation (Cavalheiro et al, 1994). The decreased concentration of GABA in the hippocampus, during the silent period, could suggest an increased release of this amino acid in attempt to control the tissue excitability. In contrast, the increased

concentration of glutamate in the hippocampus could suggest a potential excitatory pathway of this structure, probably responsive for the appearance of spontaneous seizures.

According to Silva et al (2002), a diffuse decrease of parvalbumin, isoform 65 of glutamic acid decarboxylase (GAD65) and GABA transporter (GAT1) in the sensorimotor cortex pointed out to specific neocortical disturbance in GABAergic inhibition, which could play a crucial role in seizure generation and expression on pilocarpine-treated animals. In addition, alpha 5 subunit of GABA_A receptor is also capable of substantial and prolonged down regulation in pyramidal neurons from hippocampal formation of pilocarpine-treated animals (Houser et al., 2003).

Thus, according to several authors, the temporal lobe epilepsy has been related to excessive excitability in limbic structures, low function of inhibitory pathways or the association between both events (Meldrum, 1991).

B. TRANSDUCTION SIGNAL

As consequence of neurotransmission alteration, the transduction signal through plasma membrane is also modified, changing neuronal metabolism and genes expression. Several studies have shown that short or long-lasting seizures can modify the expression of some genes, mainly the transcription factors such as c-fos and jun-B, c-Jun and Jun D, which are related to genome control. The detection of c-fos, the immediate-early gene product, is thought to reflect at least in part, in acute metabolic activation of specific brain regions. In addition, increased expression of c-fos was found in the hippocampus of rats submitted to long-lasting seizures, induced by pilocarpine (Barone et al., 1993). According to Backer et al., (2003) high number of differentially expressed genes (dentate gyrus, 400 genes and CA1, 700 genes) was observed 3 days after SE induced by pilocarpine. The majority of these up regulated genes were associated with mechanisms of cellular stress and injury. Fourteen days after SE numerous transcription factors and genes linked to cytoskeletal and synaptic reorganization were differentially expressed and during the chronic phase genes involved in various neurotransmission pathways were found differentially expressed in the hippocampus of these animals. In addition, Mudò

et al (1996) showed increased expression of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (neurotrophic growth factor) as well as their receptors in the dentate gyrus, 3 h after pilocarpine-induced SE.

The activation of growth factors receptors induces the auto-phosphorylation of these receptors and activation of different kinase proteins, including the phosphorylation of proteins on tyrosine residues, which are important in cell cycle and intracellular signaling mechanisms. These phosphotyrosine proteins (PTyP), of different molecular weight, have been found to be increased in the hippocampus of rats during the early stages of pilocarpine-induced SE (Funke et al., 1998), showing that several intracellular events could undergo modifications during long-lasting seizures, mainly in CA3 region. Carnevalli et al. (2004) also found extensive phosphorylation of alpha subunit of translation initiation factor 2 (eIF2 alpha) in mice submitted to SE induced by pilocarpine, showing that the synthesis of proteins is promptly modified in the hippocampus of these animals.

Results emerged from intracerebral infusions of BDNF and from transgenic mice overexpressing BDNF showed enhanced response of these animals to epileptogenic stimuli (Croll et al., 1999). According to Poulsen et al., (2002) organotypic hippocampal slices exposed to 5mM pilocarpine for up to 7 days displayed increased BDNF expression, which is correlated with increased neuropeptide Y immunoreactivity, known to accompany seizure activity. Pilocarpine-treated animals also exhibited increased immunoreactivity against neuropeptide Y in regions of mossy fiber terminals, in the dentate gyrus inner molecular layer, entorhinal cortex, amygdala and sensorimotor areas (Lurton and Cavalheiro, 1997).

The increased expression of growth factors is also related to Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) activation. After binding an agonist, trk receptors phosphorylate themselves on cytoplasmic domains on tyrosine residues, which became docking sites for intracellular signaling proteins. Shc adaptor proteins associate themselves with specific site in trk receptors, activating a signaling pathway involving Ras, Raf, MAPK1, MAPK2, Mek 1 and Mek 2. As consequence, the transcription factors and the regulation of gene expression is modified. As reported by Garrido et al. (1998) several limbic structures showed increased levels as well as increased phosphorylation of MAPKs (ERK1 and

ERK2), which are important during the induction of the *de novo* synthesis of several proteins. According to He et al. (2002) trk-B undergoes phosphorylation in the mossy fiber pathway and CA3 *stratum oriens* of the hippocampus during epileptogenesis.

Others intracellular signaling pathways may also be modified during epileptogenesis. Levels of the neuromodulin or growth associated phosphoprotein, (B-50 or GAP-43), which is activated by PKC are modified in the hippocampus of rats in the pilocarpine epilepsy model. GAP-43 has been related to processes underlying cell proliferation in fetal human brain and is correlated specifically with differentiation and outgrowth of axons. This protein showed its levels increased in the inner molecular layer of the dentate gyrus (regions associated with the mossy fiber sprouting), during the acute, silent and chronic period, in rats submitted to pilocarpine-induced epilepsy (Naffah Mazzacoratti et al., 1999). According to several authors the GAP-43 activation may be also induced by glutamate, acting on NMDA receptor, since the blockade of this receptor by MK801 prevent the GAP-43 expression as well as the mossy fiber sprouting (McNamara and Routtenberg, 1995). In addition, Tang et al (2004) has showed expression of different isoforms of PKC in the rat hippocampus after pilocarpine-induced SE, mainly in CA1 and dentate gyrus.

C. INFLAMMATORY MEDIATORS IN EPILEPTOGENESIS

During long-lasting seizures the activation of inflammatory processes may occur. Reactive gliosis such as astrocytes and microglia appears as tardy form (Niquet et al., 1994). As reported by Garzillo and Mello (2002) 60 days (chronic phase) after pilocarpine-induced SE prominent astrocytes could still be seen in different brain areas. The activated microglia has been blamed as the source of the main inflammatory cytokines. De Simoni et al., (2000) described increased expression of mRNA for IL-1 α , IL-6, iNOS and TNF α after seizures induced by electrical stimulation in the dorsal hippocampus. These factors remain increased 60 days after the insult.

The glial scar, generally epileptogenic, is able to produce trophic factors, which will support the axonal sprouting and other anatomic substrates for maintenance of hyperexcitability.

Another pathway, involved in the inflammatory processes, is linked to prostaglandin (PG) release. These eicosanoids are produced after action of phospholipase A2 on phospholipids, release of arachidonic acid, which could be done by action of glutamate on NMDA receptor (Pellerin and Wolf, 1991). In addition, Naffah-Mazzacoratti et al (1995) showed increased release of prostaglandin PGF_{2 α} during the acute phase, PGD₂ during the acute, silent and chronic period and PGE₂ only during the chronic phase of the epilepsy model induced by pilocarpine. According to Bazan (1989) in epileptic tissues occur backlog of these eicosanoids which are released by neuronal and glial cells, increasing the inflammatory processes. During PG formation, free radicals are produced, increasing the inflammatory process.

The free radicals are chemical entities produced during intermediary metabolism presenting an unpaired electron and for this reason show high reactivity. They are released during the mitochondrial transport chain, monoamines degradation, xanthine oxidase activity and by the metabolism of arachidonic acid. When released in tissues are capable of inducing membrane damage and cell death. Thus, during SE induced by lithium plus pilocarpine occurs hypermetabolism including increased glucose consumption, which results in abnormal respiratory chain and neuronal damage (Fernandes et al., 1999).

Against free radicals the tissues present enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase, which are able to remove the superoxide anion (O₂⁻) or H₂O₂, considered potent oxidant agents. As reported by Bellissimo et al., (2001) rats presenting SE or spontaneous seizures showed decreased activity of SOD and increased levels of hydroperoxides (products lipid peroxidation) in the hippocampus of animals submitted to pilocarpine model of epilepsy. As the brain is more vulnerable than others tissues, the decreased activity of SOD could be related to cell death and brain damage, found in the hippocampus of these animals.

Others compounds related to vessel dilatation, with consequence rupture of blood brain barrier, edema, pain and inflammatory processes are the kinins. These polypeptides are produced after proteolysis limited action of kallikreins on high and low molecular weight kininogens. These short-living peptides are rapidly degraded by

kininases (Bhoola et al., 1992) originating active metabolites such as des-Arg⁹BK, des-Arg¹⁰Kallidin and inactive products. The receptors are denominated B1 and B2 and both are coupled to G protein. As reported, B2 receptor presents high affinity for BK (bradykinin) or Lys-BK (kallidin) and low affinity for the active metabolites, des-Arg⁹BK and des-Arg¹⁰Kallidin. In contrast, B1 receptor presents high affinity for des-Arg⁹BK and des-Arg¹⁰Kallidin and less affinity for BK or Lys-BK (Regoli and Barabe, 1980). Kinin B1 receptor agonists led to inositol phosphate generation, promoting a transient rise in intracellular Ca²⁺ levels, after phospholipase C activation. Furthermore, stimulation of kinin B1 and B2 receptors induce tissue edema and phospholipase A₂ activation, producing prostaglandins (Bhoola et al., 1992). In addition, kinin B1 and B2 stimulation also activate MAPK (ERK1/ ERK2) in cell culture, resulting in AP-1 translocation, modifying the immediate early gene expression.

Usually, kinin B1 receptor is not expressed at a significant level under physiologic conditions in most tissues, but its expression is induced by injury or upon exposure *in vivo* or *in vitro* to pro-inflammatory mediators, such as lipopolysaccharide and cytokines. Moreover, Ni and colleagues (1998) showed several evidences that nuclear factor kB (NF-kB) is also involved in the dynamic regulation of human kinin B1 receptor gene expression, during inflammatory processes.

In contrast, kinin B2 receptor is constitutively and widely expressed in all nervous system (Calixto et al., 2000) and has been found in the nucleus of neurons from hippocampus, hypothalamus and cortex. Nevertheless, the real function of this receptor in neuronal nucleus is still unknown.

Bregola et al. in 1999 showed that endogenous kinin B1 agonist Lys-des Arg⁹ BK increases the glutamate overflow in kindled rats slices (40-50%) and, to a smaller extent (20%) in slices of kainate-treated animals, supporting the idea that kinin B1 receptor may play a role in TLE excitotoxicity. The authors also suggest that the relationship between Lys-desArg⁹ BK and glutamate release is not a mere consequence of seizures, but it is associated with a condition of latent hyperexcitability, found in epileptic tissues. In addition, Ongali et al.(2003) showed a significant decline of kinin B2 receptor binding sites, accompanied by an impressive increase of kinin

B1 receptor binding sites labeling in the brain of rats submitted to kindling model of epilepsy.

Studying the distribution of kinin B1 and B2 receptors and the expression of mRNA by Real-Time PCR of these receptors during the development of the epilepsy model induced by pilocarpine Argañaraz et al (2004)b found increased kinin B1 and B2 mRNA levels during the acute, silent and chronic periods and changes in kinin B1 receptors distribution. In addition, the immunoreactivity against kinin B1 receptors was increased mainly during the silent period, where clusters of cells could be visualized suggesting a local inflammation. The kinin B2 receptor immunoreactivity also showed augmentation but mainly during the acute and silent periods, supporting the hypothesis that both kinin receptors are related to temporal lobe epilepsy.

Trying to understand the role of kinin B1 and B2 receptors in the physiopathology of temporal lobe epilepsy we development the epilepsy model induced by pilocarpine in B1 and B2 knockout mice (B1KO and B2KO, respectively) and behavior parameters, cell death and mossy fiber sprouting were analyzed. B1KO mice showed increased latency for the first seizure, associated to a decreased frequency of spontaneous seizures (chronic phase), when compared with their wild control mice. In addition, B1KO mice showed less cell death in all hippocampal formation associated to a minor grade of mossy fiber sprouting, when compared with wild mice. Furthermore, B2KO mice presented minor duration of the silent period and an increased frequency of spontaneous seizures (chronic phase), when compared with wild mice. B2KO and wild mice showed similar pattern of cell death in the hippocampus, which was very intense when compared with saline-treated animals (Argañaraz et al, 2005a). The mossy fiber sprouting was also increased in B2KO mice, when compared to wild mice and saline-treated animals. Taken together these data suggest a deleterious effect for B1 receptor and a protective effect for B2 receptor during the development of the temporal lobe epilepsy.

D. ACTIVITY OF ATPASES

Among the mechanisms involved in regulation the cytosolic calcium are the Ca⁺⁺ ATPases, whose function is to restore the normal level of

this ion into the cell. These Ca^{++} ATPases constitute a class of proteins that falls into two distinct groups, termed SERCAs and PMCA, depending on whether they are inserted in endoplasmic reticulum or in plasma membrane. SERCAs sequester calcium to sarco/endoplasmic reticulum and SERCA2b is found in several brain structures. PMCAs promote the extrusion of this ion from neural cell, through plasma membrane. According to Funke et al (2003) in the hippocampus of rats, submitted to pilocarpine model of epilepsy, the expression of SERCA2b as well as the PMCA enzymes is increased after 1 h of status epilepticus showing an attempt to control the tissue excitability during the early stages of the insult. The PMCA remained increased until the silent period, returning to control levels during the chronic phase. In contrast, regions vulnerable to cell death such as CA1, CA3 and hilus presented decreased expression of SERCA2b until the silent period, showing a deficit in the mechanisms related to calcium removal.

The activity of the Na^+K^+ ATPase is also modified in the hippocampus of pilocarpine-treated animals. According to Fernandes et al., (1996) this enzyme has its activity reduced during the acute and silent period and increased activity during the chronic phase showing that the hippocampus of these animals also show an ionic imbalance, related to its maintained excitability.

E. MATRIX COMPONENTS

Metalloproteases (MMPs) from matrix are proteolytic enzymes necessary to model the cell medium, recycling receptors and other type of extracellular proteins. They are released as pro-enzyme, have the ion zinc as cofactor and are inhibited endogenously by tissue inhibitors of metalloproteases (TIMPs). An imbalance between MMPs and TIMPs has been related to brain damage. According to several authors the activity of MMPs as well as the TIMPs are modified in the hippocampus of pilocarpine-treated animals, relating these proteins to plasticity after injury. Other matrix components are the glycosaminoglycans and proteoglycans which are also modified into the brain of epileptic animals (Naffah-Mazzacoratti., 1999). The receptor protein tyrosine phosphatase $\hat{\text{a}}$ (RPTP $\hat{\text{a}}$), a proteoglycan, which are related to sprouting of axons has been associated with mossy fiber sprouting (Perosa et

al.; 2002). The RPTP $\hat{\text{a}}$, expressed only by astrocytes in control tissues has its synthesis increased in pyramidal neurons, in the hippocampus, during the acute and silent phases, showing that the SE may modify the gene expression in epileptic rats.

Analyzing all these results we can observe that an insult is able to modify several signaling pathways in central nervous system.

In summary, pilocarpine may act on M1 and M2 muscarinic receptors. Activating M2 the adenylate cyclase is inhibited decreasing the release of acetylcholine, decreasing the neuronal excitation (Smolders, 1997). On the other hand, binding to M1, the pilocarpine activates the phospholipase C producing diacylglycerol (DG) and inositol triphosphate (IP3), resulting in alteration in Ca^{++} and K^+ current, increasing excitability of the brain (Segal et al; 1988). This increased excitability probable occurs due to decreased activity of ATPases in the hippocampus, which could not repolarize the plasma membrane; neither promotes the calcium extrusion (Fernandes et al., 1996; Funke et al., 2003). The high concentration of Ca^{++} promotes the high release of glutamate, inducing the status epilepticus (SE) (Smolders et al., 1997; Klan et al., 1999). The glutamate, acting on AMPA/KA receptors allows the entrance of Na^+ and Ca^{++} into the cell and, as consequence, the Mg^{++} , which blockade the NMDA receptor, is removed inducing the activation of this receptor by glutamate, allowing the entrance of more Ca^{++} into the postsynaptic cell, which will induce excitotoxicity and cell death.

The tissue excitability and/or SE increase the utilization rate of noradrenaline (NA) and serotonin (5HT) with concomitant decrease in the utilization rate of dopamine (DA) (Cavalheiro et al., 1994). After docking to its own receptors these monoamines are degraded by MAO and COMT and during these processes free radicals can be formed. These free radicals are also freed during glucose metabolism and mitochondrial transport chain, which is over activated during SE. In addition, the superoxide dismutase (SOD) presented decreased activity during seizures, associated to an increased level of hydroperoxide in the hippocampus of epileptic animals (Bellissimo et al., 2001) showing tissue damage and lipid peroxidation.

Glutamate on NMDA receptors promotes increased expression of GAP-43, which is linked

to mossy fiber sprouting and hippocampal plasticity (McNamara et al., 1995, Naffah Mazzacoratti et al., 1999).

During the SE the expression of trophic factors such as NGF, BDNF and FGF (Mùdo et al., 1996) increase in the hippocampus, propitiating MAPK and PTyP activation (Garrido et al., 1998; Funke et al., 1998) inducing modification in genes expression. MAPK also may have protector action or can be related to apoptosis process.

The trophic factor receptors are also associated to proteoglycans (PGs), from extracellular matrix. These proteoglycans (PG) some times may function as co-receptors for neurotrophins (Ruoslahti and Yamaguchi, 1991). In this context, the increased synthesis of chondroitin sulphate and RPTP α (Naffah Mazzacoratti et al., 1999), found in the hippocampus of epileptic animals can be related to neurite outgrowth and/or mossy fiber sprouting (Fernaund-Espinosa et al 1994; Peles et al., 1998). In addition, the RPTP α also present phosphatase activity, removing the phosphate group from tyrosine residues in PTyP, modified during SE (Funke et al., 1998).

The SE or the excess of glutamate in tissue can activate routes that culminate in kinins release and these polypeptides may act on kinin B1 and B2 receptors, which are over expressed in the hippocampus of epileptic animals (Argañaraz et al., 2004). The kinin B2 receptor has a protector role during epileptogenesis, while B1 is deleterious (Argañaraz et al., 2004). Bradykinin (BK) as well as monoamines also induces prostaglandins (PG) release (Bazan et al., 1996). As reported by Naffah Mazzacoratti et al. (1995) the levels of PGE₂, PGD₂ and PGF_{2 α} is increased in the hippocampus of epileptic rats. During the PG synthesis also occur free radical production, which could be visualized by SOD and HPx analyses (Bellissimo et al., 2001).

BK also stimulates the MAPK pathway and binds to neurotrophins receptors (Fleming and Busse, 1997), perhaps mediating the phosphorylation of proteins on tyrosine residue (PTyP), changing the gene expression, contributing to plasticity found in the epileptic phenomena.

REFERENCES

Argañaraz, G.A., Perosa, S.R., Lencioni, E.C., Bader, M., Cavalheiro, E.A., Naffah-Mazzacoratti, M.G., Pesquero, J.B. and Silva, J.A. Role of kinin B1 and B2 receptors in the development of pilocarpine model of epilepsy, *Brain Res.* 2004; 1013: 30-49.

Argañaraz, G.A., Silva Jr, J.A., Perosa, S. R., Pessoa, L.G., Carvalho, F.F., Bascands, J.L., Bader, M., Trindade, E.S., Amado, D., Cavalheiro, E.A., Pesquero, J.B. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. The synthesis and distribution of kinin B1 and B2 receptors are modified in the hippocampus of rats submitted to pilocarpine model of epilepsy. *Brain Res.* 2004; 1006:114-125.

Barone, P., Morelli M., Cicarelli, G., Cozzolino, A., DeJoanna, G., Campanella, G., DiChiara, G. Expression of c-fos protein in the experimental epilepsy induced by pilocarpine synapse. *Synapse.* 1993; 14: 1-9.

Barone, P., Palma, V., DeBartolemeis, A., Tedeschi, E., Muscettola, G., Campanella G. Dopamine D1 and D2 receptors mediate opposite functions in seizures induced by lithium-pilocarpine. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 195: 157-162.

Bazan , N.G., Birkle, D.L., Tang, W., and Reddy, T.S. The accumulation of free arachidonic acid , diacylglycerol, prostaglandins and lipoxygenase reaction products in the brain during experimental epilepsy. *Adv. Neurol.*1986; 44: 879-902

Backer, A.J., Chen, J., Zien, A. Sochivko, D., Normann, S., Schramm, J., Elger, C.E., Wiestler, O.D., Blumcke, I. (2003) Correlated stages and subfields-associated hippocampal gene expression pattern in experimental and human temporal lobe epilepsy *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18: 2792-2802

Bellissimo, M.I., Amado, D., Abdalla, D.S.P., Ferreira, E.C. Cavalheiro, E.A. and Naffah Mazzacoratti, M.G. (2001) Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. *Epilepsy Res.* 2001;46:121-128.

Bhoola, K.D., Figueroa, C.D., Worthy, K., (1992). Bioregulation of kinin: kallikreins, kininogens and kininases. *Pharmacol. Rev.*1992; 44: 1-80.

Bregola, G., Varanl, K., Gessi, S., Beani, L., Bianchi, C., Borea, P.A., Bregoli, D. Simonato M.. Changes in hippocampal and cortical B1 bradykinin receptor biological activity in two experimental models of epilepsy. *Neuroscience* 1999; 92:1043-1049.

Calixto, J.B., Cabrini, D.A., Ferreira, J., Campos, M.M.. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000; 87: 1-5.

Carnevali, L.S., Pereira, C.M., Longo, B.M., Jaqueta, C.B., Avedissian, M., Mello, L.E., Castilho, B.A. Phosphorylation of translation initiation factor eIF2 α in the brain during pilocarpine-induced status epilepticus in mice. *Neurosci. Lett.* 2004; 357: 191-194.

Cavalheiro, E.A., Fernandes, M.J.S., Turski, L. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acids and monoamines determination in the hippocampus. *Epilepsia* 1994; 35: 1-11.

Clinckers, R., Smolders, I., Meurs, A., Ebinger, G. and Michotte, Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by DA and 5HT receptors. *J. Neurochem.* 2004; 89: 834-843.

Costa, M.S., Rocha, J.B.T., Perosa, S.R., Cavalheiro, E.A. and Naffah-Mazzacoratti M.G. Pilocarpine-induced status epilepticus increases glutamate release in rat hippocampal synaptosomes. *Neurosci. Lett.* 2004; 356:41-44.

Croll, S.D., Surl, C., Compton, D.L., Simmons, M.V., Yancopoulos, G.D., Lindsay, R.M. Wiegand, S.J., Rudge,

- J.S. and Scharfman, H.E. Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuroscience* 1999; 93: 1491-1506
- Fernandes, MJS, Dubé C, Sylvette B, Christian M. and Nehlig, A. Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine in immature and adult rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19:195-209
- Fernandes, M.J.S, Naffah-Mazzacoratti, M.G. and Cavalheiro, E.A. Na⁺K⁺ATPase in the rat hippocampus: A study in the pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem Int.* 1996; 28: 497-500.
- Fernuad-Espinosa, I., Nieto-Sampedro, M. and Bovoleta, P. Differential effects of glycosaminoglycans on neurite outgrowth from hippocampus and thalamic neurons. *J. Cell. Sci* 1994; 107: 1437-1448.
- Fleming, I., and Busse, R. Tyrosine phosphorylation and bradykinin signaling in endothelial cells. *Am. J. Cardiol* 1997; 80: 102A-109A.
- Funke, M.G., Amado, D., Cavalheiro, E.A. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. (1998) Tyrosine phosphorylation is increased in the rat hippocampus during the status epilepticus induced by pilocarpine. *Brain Res. Bull.* 1998; 47: 87-93
- Funke, M.G., Costa, M.S., Amado, D., Cavalheiro, E.A. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. Calcium homeostasis and temporal lobe epilepsy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 8-14
- Garrido, Y.D.C., Sanabria, E.R.G., Funke, M.G., Cavalheiro, E.A. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. Mitogen activated protein kinase is increased in the limbic structures of the rat brain during the early stages of status epilepticus. *Brain Res. Bull.* 1998; 47: 223-229.
- Garzillo, C.L. and Mello, L.E.A.M. Characterization of reactive astrocytes in the chronic phase of pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43:107-109.
- He, X.P., Minichiello, L., Klein, R. and McNamara, J.O. Immunohistochemical evidence of seizure-induced activation of trkB receptors in the mossy fiber pathway of adult mouse hippocampus. *J. Neurosci* 2002; 22: 7502-7508
- Klan, G.M., Smolders, I., Lindekens, H, Manil, J., Ebinger, G. and Michotte, Y. Effects of diazepam on extracellular brain neurotransmitter in pilocarpine-induced seizures in rats. *Eur. J. Pharmacol* 1999; 373:153-161.
- Lurton, D. and Cavalheiro, E.A. Neuropeptide Y immunoreactivity in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp. Brain Res.* 1997; 116: 186-190.
- MacIntyre, D.C. and Edson, N. Effect of norepinephrine depletion on dorsal hippocampus kindling rats. *Exp. Neurol.* 1982; 77:700-704
- McNamara RK and Routtenberg, A. NMDA receptor blockade prevents kainate induction of protein F1/GAP-43 mRNA in hippocampal granule cells and subsequent mossy fiber sprouting in the rat. *Brain Res.* 1995; 33: 22-28
- Meldrum, B.S. Neurochemical substrates of ictal behavior. *Adv. Neurol.* 1991; 55: 35-45.
- Mudò, G., Jiang, X.H., Timmusk, T., Bindoni, M. and Belluado, N. Change in neurotrophins and their receptors mRNAs in the rat forebrain after status epilepticus induced by pilocarpine. *Epilepsia* 1996; 37, 198-207
- Naffah-Mazzacoratti, M.G., Argañaraz G.A., Porcionatto, M.A., Scorza, F.A., Amado, D., Silva, R., Bellissimo, M.I., Nader, H.B. and Cavalheiro, E.A. (1999). Selective alterations of glycosaminoglycans synthesis and proteoglycan expression in rat cortex and hippocampus in pilocarpine-induced epilepsy. *Brain Res. Bull* 1999; 50: 229-239.
- Naffah-Mazzacoratti, M.G, Bellissimo, M.I. and Cavalheiro, E.A. Profile of prostaglandin levels in the rat hippocampus in pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem. Int.* 1995; 27: 461-466.
- Naffah-Mazzacoratti, M.G., Funke, M.G. Sanabria, E.R.G. and Cavalheiro, E.A. Growth associated phosphoprotein expression is increased in the supragranular regions of the dentate gyrus following pilocarpine-induced seizures in rats. *Neuroscience* 1999; 91: 485-492
- Ni, A., Chao, L. and Chao, J. Transcription factor nuclear factor kB regulates the inducible expression of the human B1 receptor gene in inflammation. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 2784-2791.
- Niquet, J., Ben-Ari, Y., Represa, A.A. Glial reaction after seizure induced by hippocampal lesion: immunohistochemical characterization of glial cells. *J. Neurocytol.* 1994; 23:641-656.
- Ongali, B., Campos, M. M., Bregola, G., Rodi, D., Regoli, D., Thibault, G., Simonato, M. and Coutere, R. Autoradiographic analysis of rat brain Kinin B1 and B2 receptors: Normal distribution and alteration induced by epilepsy. *J. Comp. Neurol.* 2003; 461: 506-519.
- Ormandy, G.C., Jope, R.S. and Snead O.C. 3rd Anticonvulsant action of MK-801 on the lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats. *Exp. Neurol.* 1989; 106: 171-180.
- Peles, E., Schlessinger, J. and Grumet, M. Multi-ligand interaction with receptor like tyrosine phosphatase beta : implication for intracellular signaling. *Trends Biol. Sci.* 1998; 23:121-124.
- Perosa, S.R., Porcionatto, M.A., Cukiert, A., Martins, J.R.M., Passeroti, C.C., Amado, D., Matas, S.L.A., Nader, H.B., Cavalheiro, E.A., Leite, J.P. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. Glycosaminoglycan levels and proteoglycan expression are altered in the hippocampus of patients with mesial lobe epilepsy. *Brain Res. Bull.* 2002; 58:509-516.
- Poulsen, F.R., Jahsen, H., Blaabjerg, M. and Zimmer, J. Pilocarpine-induced seizure-like activity increased BDNF and neuropeptide Y expression in organotypic hippocampal slices *Brain Res.* 2002; 950: 103-118.
- Radley, J.J. and Jacobs, B.L. Pilocarpine-induced status epilepticus increases cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via 5HT_{1A} receptor-dependent mechanism. *Brain Res.* 2003; 966:1-12.
- Regoli, D.M., Barabe, J. Pharmacology of bradykinin and related kinin. *Pharmacol. Rev.* 1980; 32:1-46.
- Ruoslahti, E., and Yamaguchi, Y. Proteoglycan as modulator of growth factor activities. *Cell* 1991; 64:867-869.
- Scorza, C.A., Garrido, Y.D.S., Arida, R.M., Amado, D., Cavalheiro, E.A. and Naffah-Mazzacoratti, M.G. Levels of synaptic protein X11 alpha/mint 1 are increased in the hippocampus of rats with epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 57: 49-57

- Segal, M. Synaptic activation of a cholinergic receptor in rat hippocampus. *Brain Res.* 1988; 452: 79-82.
- Silva, A.V., Sanabria, E.R.G., Cavalheiro, E.A. and Spreafico, R. Alterations of the neocortical GABAergic system in the pilocarpine model of epilepsy: Neuronal damage and immunocytochemistry changes in chronic epileptic rats. *Brain Res. Bull.* 2002; 58: 417-421.
- Smolders, I., Belle, K.V., Ebinger, G. and Michotte, Y. Hippocampal and cerebellar extracellular amino acids during pilocarpine-induced seizures in freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 319: 21-29.
- Smolders, I. Lindekens, H., Chinckers, R., Meurs, A., O' Neill, M.J., Lodge, D., Ebinger, G. and Michotte, Y. In vivo modulation of extracellular hippocampal glutamate and GABA levels and limbic seizures by group I and II metabotropic glutamate receptors ligands. *J. Neurochem.* 2004; 88:1068-1077.
- Tang, F.R., Lee, W.L. Gao, H., Chen. Y., Loh, Y.T. and Chia, S.C. Expression of different isoforms of protein kinase C in the rat hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus with special reference to CA1 area and dentate gyrus. *Hippocampus* 2004; 14: 87-98.
- Tang, F.R., Chia, S.C., Chen, P.M., Gao, H., Lee, W.L., Yeo, T.S., Burgunder, J.M., Probst, A., Sim, M.K. Ling, E.A. Metabotropic glutamate receptor 2/3 in the hippocampus of patients with mesial lobe epilepsy and of rats and mice after pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2004; 59:167-180

Supported by FAPESP, CNPq, CAPES, FADA and PRONEX

HORMONAL CHANGES RELATED TO EPILEPSY

DÉBORA AMADO

ABSTRACT

Several studies have pointed to a great influence of hormones in the epileptic phenomena (Scharfman & MacLusky, 2006; Herzog et al., 1986). Gonadal steroids have been shown to exert both excitatory and inhibitory influences on hippocampal excitability and plasticity (Joels, 1997; Kokate et al., 1999). Accordingly to the experimental studies, limbic dysfunction might alter hypothalamic tropic hormones release inducing ovulatory failure by affecting the release of pituitary gonadotropins (Herzog et al., 1989, Amado et al., 1993). In addition, the hormonal treatment is also able to stabilize the mossy fibers sprouting process, showing the importance of these hormones in the development of the epilepsy in female rats. Besides that, with the increasing use of hormone and hormone antagonists for contraceptives and the controversies about the use of replacement therapies, it is essential understand of how steroid hormones may alter hippocampal function.

Another hormone related to epilepsy is the melatonin, synthesized by the pineal gland with major influence on several circadian physiological activities (Reiter, 1986). In humans, melatonin has been considered to act as anticonvulsant following the observation of its ability in reducing the spiking activity and seizures frequency in patients with intractable epilepsy (Anton-Tay, 1974). Animal studies indicate that pinealectomy interferes with the epileptogenesis in the pilocarpine-model of epilepsy and that the pre- or post-treatment with melatonin have an important neuroprotector effect in the epileptogenesis and in the control of seizures during the chronic period of this model (Lima and cols., 2005; 2006).

In resume, hormonal aspects must be considered in patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, hippocampus, reproductive hormones, melatonin, pilocarpine and hormonal replacement therapy

RESUMO

Vários estudos têm apontado para a grande influência dos hormônios no fenômeno epiléptico (Scharfman & MacLusky, 2006; Herzog et al., 1986). Esteróides gonadais exercem influências excitatórias e inibitórias na excitabilidade e plasticidade hipocampal (Joels, 1997; Kokate et al., 1999). De acordo com estudos experimentais, disfunção límbica pode alterar a liberação de hormônios tróficos hipotalâmicos induzindo falência ovariana por afetar a liberação de gonadotrofinas hipofisárias (Herzog et al., 1989, Amado et al., 1993). Além disso, o tratamento hormonal é também capaz de estabilizar o processo de brotamento de fibras musgosas, mostrando a importância destes hormônios no desenvolvimento da epilepsia em ratas fêmeas. Além disso, com o crescente uso de contraceptivos hormonais e as controvérsias sobre o uso de terapia de reposição hormonal, é essencial entender como os hormônios esteróides podem alterar a função hipocampal.

Outro hormônio relacionado com a epilepsia é a melatonina, sintetizada pela glândula pineal com principal influência em várias atividades fisiológicas circadianas (Reiter, 1986). Em humanos, a melatonina tem sido considerada atuar como anticonvulsivante seguindo a observação de sua habilidade em reduzir a atividade espicular e a frequência de crises em pacientes com epilepsia intratável (Anton-Tay, 1974). Estudos experimentais indicam que a pinealectomia interfere com a epileptogênese no modelo de epilepsia induzido por pilocarpina e que o pré- ou pós-tratamento com melatonina tem um importante efeito neuroprotetor na epileptogênese e no controle das crises durante o período crônico deste modelo (Lima and cols., 2005; 2006).

Em resumo, aspectos hormonais devem ser considerados em pacientes com epilepsia.

Unitermos: epilepsia, hipocampo, hormônios reprodutivos, melatonina, pilocarpina e reposição hormonal

Several studies have pointed to a great influence of hormones in the epileptic phenomena (Scharfman & MacLusky, 2006; Diamantopoulos et al., 1986; Herzog et al., 1986; Wooley et al., 1992).

Endocrine and reproductive dysfunction are commonly found in women with temporal lobe epilepsy such as, lower fertility rate (Webber et al., 1986; Cummings et al., 1995), reduction of sexual desire and arousal (Morrel et al., 1991), high incidence of menstrual abnormalities (Roscizewska et al., 1986) and gynecological syndromes such as polycystic ovaries, hypogonadotropic hypogonadism, oligomenorrhea and amenorrhea (Herzog et al., 1986; Bilo et al., 1988; Cramer et al., 1991; Isojärvi et al., 1993). Beside that, Morrel et al., (1999) related that the incidence of sexual dysfunctions occurs in 14-66% of epileptic people and about 20% of women during menopause present their first seizure.

Gonadal steroids have been shown to exert both excitatory and inhibitory influences on hippocampal excitability and plasticity (Joels,

1997; Herzog, 1999; Kokate et al., 1999). Although both biochemical and physiological evidences exist supporting gonadal hormone modulation of excitability in the hippocampus, the inconsistency of results obtained in past studies makes difficult to draw clear conclusions on how the hormones affects the hippocampal function. Besides that, with the increasing use of hormone and hormone antagonists for contraceptives and the controversies about the use of replacement therapies, it is essential understand of how steroid hormones may alter hippocampal function.

Accordingly to the experimental studies, limbic dysfunction might alter hypothalamic tropic hormones release inducing ovulatory failure by affecting the release of pituitary gonadotropins (Herzog et al., 1989, Amado et al., 1993) based to the fact of limbic cortex and the hypothalamus are extensively interconnected (Stuenkel, 1991; Van de Poll, 1992). In addition, female rats submitted to different experimental models of limbic seizures also presented reproductive and

endocrine dysfunction (Herzog et al., 1986; Cramer et al., 1991; Edwards, 1999; Amado et al., 1993, 1998).

It is interesting to observe previous studies showing that sexual hormones protect the brain of female animals against noxious conditions during the reproductive life (Mark et al., 1995; Sherwin and Kaper, 1992; Genazzani et al., 1999; Chen et al., 1999, Abbasi, 1999), but the mechanisms underlying the neuroprotection offered by sexual hormones are not completely known.

Some possibilities involve the action of ovarian hormones in brain edema, reduction of free radicals and increase in BDNF mRNA expression (Scharfman and cols., 2003).

The pilocarpine model of epilepsy was initially described in male rats by Turski et al. (1983). This epilepsy model is characterized by three different periods following systemic drug administration: an acute period, characterized by limbic status epilepticus, lasting 8-16 h; a silent period (lasting 4 to 44 days), which is characterized by normal EEG and behavioral data and; by a chronic period, characterized by the occurrence of spontaneous recurrent seizures. Amado and Cavalheiro (1998) studying the establishment of this experimental model in female rats observed that the oestrus cycle was dramatically altered during the acute period of pilocarpine-induced status epilepticus. This change was also observed in the other two periods of the experimental model and was accompanied by decrease in progesterone, LH and FSH levels and by an increase in the estradiol level (Amado and Cavalheiro, 1998). When these chronically induced epileptic female rats were mated it was possible to observe a decrease in the frequency of spontaneous seizures, during pregnancy and lactation (Amado and Cavalheiro, 1998). These findings indicated that seizure activity can alter gonadal, hypophyseal and hypothalamic hormone levels, and thus contribute to alterations in sexual behaviour. It is likely, as well, that changes in gonadal hormone levels feedback to influence the sequence of epileptic events induced by pilocarpine administration. In this sense, it is interesting to know if the female brain acts in similar way in the pilocarpine model in the absence of sexual hormones.

As previously described by Valente et al. (2002) the castration in female rats decrease the

latency for pilocarpine-induced SE, increased the SE-related mortality and decreased the latent period to spontaneous seizures. Concerning to seizure frequency, Valente (2000) showed that only castration do not modify the pattern of seizures in the chronic phase of the model. These results suggest that female sexual hormones are protective against pilocarpine-induced SE and that their removal could facilitate the epileptogenesis in the early stages of this epilepsy model (Valente and cols., 2002).

In order to understand the effect of sexual hormones in the development of the epilepsy model induced by pilocarpine, Valente (2005) studied different hormonal replacement treatment in castrated epileptic female rats. The animals submitted to 17 β -estradiol replacement therapy did not show differences in seizure frequency. In contraposition, the treatment with medroxyprogesterone reduced the seizure frequency as well as the treatment with 17 β -estradiol + medroxyprogesterone with a reduction more expressive.

These results are in accordance with previous data with a anticonvulsant role of the progesterone in the epilepsy could reducing the neuronal discharges (Smith et al., 1987), reducing the epileptiform discharges and increasing the seizure threshold in several models of epilepsy (Wooley & Timiras, 1962; Landgreen et al., 1987).

The mossy fiber sprouting measured by neo-Timm scale (Tauck & Nadler, 1985) during the chronic period, reached grade 3 for castrated epileptic rats while the non-castrated epileptic rats showed grade 2. So, conform seem by Valente and cols. (2002), the castrated epileptic female rats present a more intense grade of mossy fiber sprouting comparing to intact epileptic animals. However, animals submitted to 17 β -estradiol replacement presented an intermediary grade between that seem in castrated epileptic female and intact epileptic female. In contraposition, in the groups receiving 17 β -estradiol + medroxyprogesterone, the sprouting seems to be stabilized in the same level observed in intact epileptic female, showing that the development of sprouting did not progressed. The same fact could be visualized in female treated with medroxyprogesterone replacement (Valente, 2005).

These results indicate that castration interferes with the epileptogenesis in the pilocarpine model of epilepsy suggesting that female sexual

hormones could have protective effects against pilocarpine-induced SE.

The effect of synaptic sprouting in the hippocampal function in the epilepsy depends in part, of the balance between the new innervations of granule cells and inhibitory interneurons (Okasaki et al., 1995). However, since there is controversies concerning to hippocampal damage, if it's a cause or consequence. This point is interesting because in this study and in that previous study of Valente et al (2002) we demonstrated that the castrated epileptic animals presented a more intense grade of sprouting comparing to that showed in non-castrated epileptic animals and the frequency seizures in both groups did not show differences. Mattern et al. (1995; 1996) did not find correlation between the mossy fiber sprouting and seizure frequency and only correlated the density of sprouting (in animals and human) with neuronal loss in the hilus of dentate gyrus. This data was confirmed by Pitkänen et al. (2000) showing that the sprouting density was not associated with epilepsy severity. Besides that, the sprouting could be prevented by cycloheximide but the animals developing epilepsy (Longo et al., 1997; 1998).

In addition to mossy fiber sprouting, the cell loss in the hippocampus was observed in chronic phase of this model. A visible cellular loss could be quantified in CA1 and CA3 and morphological changes in the hippocampus with a cellular disarrangement and dispersion in the hilus of the dentate gyrus could be visualized. Although hippocampal cell loss was present in the animals submitted to hormonal replacement, it was less pronounced (Valente, 2005). So, we could verify that the hormonal replacement therapy in castrated animals is important in the epileptogenic process, but its efficiency is dependent of the type reposition that the animal is submitted.

So, the management of women with epilepsy requires careful consideration of reproductive aspects can arise during each phase of life and clinical and animal research with the relevant endocrinological and neurobiological issues in mind, will help advance in this field.

Another point related to hormones and epilepsy is concerning to melatonin.

The occurrence of seizures in certain epileptic syndromes and the periodicity of interictal epileptiform EEG activity seem to be influenced by circadian variation (Silva and cols., 1984).

Melatonin, a hormone synthesized by the pineal gland with major influence on several circadian physiological activities is maximally produced between midnight and dawn (Reiter, 1986), with low levels during the light period. Furthermore, melatonin has been described to act as anticonvulsant against chemically (Yehuda, 1993; Lapin, 1998; Yamamoto, 1996) and electrically (Albertson and cols., 1981; Mevissen, 1998) induced seizures. In humans, melatonin has been considered to act as anticonvulsant following the observation of its ability in reducing the spiking activity and seizures frequency in patients with intractable epilepsy (Anton-Tay, 1974). In addition, Peled et al (2001) observed that the association of melatonin with antiepileptic drugs (AEDs) could decrease the severity of tonic-clonic seizures in children. In patients with temporal lobe epilepsy (Bazil and cols., 2000), low levels of salivary melatonin were found during the interictal period when compared to controls. On the other hand, high levels of salivary melatonin were observed during the postictal period (Bazil and cols., 2000).

In vitro experiments have shown that melatonin was able to protect neurons from excitotoxicity mediated by kainate-sensitive glutamate receptors and from oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis (Wu and cols., 1999) and, in vivo, this hormone has been considered neuroprotective against kainite-induced excitotoxicity (Uz and cols., 1996). Taken together, these data are consistent with the hypothesis that melatonin has an inhibitory function on central nervous system activity (Molina-Carballo and cols., 1994).

In this context, Chung and Han (2003) suggested that melatonin is a hormone potentially useful in the treatment of acute brain pathologies associated with oxidative stress-induced neuronal damage such as epilepsy, stroke and traumatic brain injury. However, this idea is not widely accepted since several authors did not found evidences that melatonin deficiency could lead to increased brain vulnerability (Manev and cols., 1996).

One of the main characteristics of rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy (PME; Cavalheiro and cols., 1991) is that the vast majority of spontaneous seizures observed during the chronic period of the model occur during the day (Cavalheiro and cols., 1991; Arida and cols., 1999).

In this context, Lima and cols (2005) clearly indicate that pinealectomy interferes with the natural course of the epileptogenesis in the pilocarpine-model of epilepsy (PME) in rats by reducing the latency for the first spontaneous seizure (latent period) and increasing the number of spontaneous seizures during the chronic period. Moreover, the reintroduction of melatonin during the status epilepticus (acute) period was able to reduce the number of TUNEL-positive cells in several limbic areas. In another study, the pre- or post-treatment with melatonin and N-acetylserotonin showed that these hormones have an important neuroprotector effect in the epileptogenesis and in the control of seizures during the chronic period of the pilocarpine model of epilepsy (Lima and cols., 2006).

These data are in accordance to others in literature indicating the possibility that in future therapeutic attempts might be conducted not only toward the use of pharmacological doses of melatonin, but also to the pharmacological regulation of endogenous melatonin levels in patients with epilepsy.

In resume, hormonal aspects must be considered in patients with epilepsy.

Supported by CNPq, FAPESP, FADA and CAPES.

REFERENCES

- Abbasi, F.; Krumholz, A.; Kittner, S.J. and Langenberg, P., 1999. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 40 (2), 205-210.
- Albertson, T.E.; Peterson, S.L. ; Stark, L.G. ; Lakin, M.L. ; Winters, W.D. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats, *Neuropharmacology* 20 (1981) 61-66.
- Amado, D. and Cavalheiro, E.A., 1998. Hormonal and gestacional parameters in female rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res.* 32, 266-274.
- Amado, D.; Cavalheiro, E. A. and Bentivoglio, M., 1993. Epilepsy and hormonal regulation: the pattern of GnRh and galanin immunoreactivity in the hypothalamus o epileptic female rat. *Epilepsy Res.* 14, 149-159.
- Anton-Tay, F. Melatonin: Effects on brain function, *Adv. Biochem. Psychopharmacology* 11 (1974) 315-24.
- Arida, R.M. ; Scorza, F.A. ; Peres, C.A. ; Cavalheiro, E.A. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy, *Epilepsy Res.* 34 (1999) 99-107.
- Bazil, C.W. ; Short, D. ; Crispin, D. ; Zheng, W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures, *Neurology* 55 (2000) 1746-48.
- Bilo, L.; Meo, R.; Nappi, C.; Annunziato, L.; Striano, S.; Colao, A. M.; Merola, B. and Buscaino, G.A., 1988. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsy* 29, 612-619.
- Cavalheiro, E.A.; Leite, J.P.; Bortolotto, Z.A. and Turski, L., 1991. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia* 32: 778-782.
- Chen, J.; Chopp, M. and LI, Y., 1999. Neuroprotective effects of progesterone after transient middle cerebral artery occlusion in rat. *Journal of the Neurological Science* 171(1), 24-30.
- Chung, S.Y.; Han, S.H. Melatonin attenuates kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration and oxidative stress through microglial inhibition, *J. Pineal Res.* 34 (2003) 95-102.
- Cramer, J.A. and Jones, E.E., 1991. Reproductive function in epilepsy. *Epilepsia* 32(6), S19-S26.
- Cummings, L.N.; Giudice, L. and Morrell, M.J., 1995. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 36, 353-357.
- Diamantopoulos, N and Cunnine, P.K. - The effect of puberty on the course of epilepsy. *Arch. Neurol.* 43: 873-876, 1986.
- Edwards, H.E., 1999. Steroid hormones affect limbic after discharge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res.* 838, 136-150.
- Genazzani, A. R.; Spinetti, A. and Bernardi, F., 1999. Menopause and the central nervous system: intervention options. *Maturitas* 31, 103-110.
- Herzog, A.G., 1989. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive disorder. *Epilepsy Res.* 3, 151-159.
- Herzog, A.G.; Seibel, M.M.; Schomer, D.L.; Vaitukaitis, J.L. Geschwind, N. – Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol.* 43: 341-346, 1986.
- Herzog, A.G.; Seibel, M.M.; Shomer, D.L.; Vaitukaitis, J.L. and Geschwind, N., 1986. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch. Neurol.* 43, 341-346.
- Herzog, A.G. - Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. Part I. Brain, reproductive steroids and emotions. *Psychosomatics* 40: 95-101, 1999.
- Isojärvi, J.I.T.; Laatikainen, T.J.; Pakarinen, A.J.; Juntunen, K.T.S. and Myllylä, V.V., 1993. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 329, 1383-1388.
- Joels, M. - Steroids hormones and excitability in the mammalian brain. *Front. Neuroendocrinol.* 18: 2-48, 1997.
- Kokate, T.G., Banks, M.K., Magee, T., Yamaguchi, S. and ROGAWSKI, M.A. - Finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, blocks the anticonvulsant activity of progesterone in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288: 679-684, 1999.
- Landgren, S., Aasly, J., Bäckström, T., Dubrovsky, B., and Danielson, E. - The effects of progesterone and its metabolites on the interictal epileptiform discharge in the cat's cerebral cortex. *Acta Physiol. Scand.* 131: 33-42, 1987.
- Lapin, I.P.; Mirzaev, S.M.; Ryzon, I.V.; Oxenkrug, G.F. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentilenotetrazole in mice, *J. Pineal Res.* 24 (1998) 215-218.
- Lima, E; Soares Jr., JM; Garrido, YCS; Valente, SG; Priel, MR; Baracat, EC; Cavalheiro,EA; Naffah-Mazzacoratti, MG and Amado D. Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res.* 1043: 24-31, 2005.

- Lima, E; Cabral, FR; Cavalheiro, EA; Naffah-Mazzacoaratti, MG and Amado D. Efeito neuroprotetor da melatonina e N-Acetilserotonina na epileptogênese e no controle de crises em animais submetidos ao modelo da pilocarpina. *J. Epilepsy Clin Neurophysiol* 12 (2): 75-78, 2006.
- Longo, b.m. and Mello, l.e.m.- Blokada of pilocarpine or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. *Neurosci. Letters* 226: 163-166, 1997.
- Longo, b.m. and Mello, l.e.m. Supragranular mossy fiber sprouting is not necessary for spontaneous seizures in the intrahippocampal kainate model of epilepsy in the rat. *Epilepsy Res.* 32: 172-182, 1998.
- Manev, H.; Uz, T.; Kharlamov, Joo, J.Y. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats, *Faseb J.* 10 (1996) 1546-1551.
- Mark, R. J.; Hensley, K.; Butterfield, D. A. and Matson, M. P., 1995. Amyloid b peptide impairs ion-motive ATPase activities: evidences for a role in loss of neuronal Ca²⁺ homeostasis and cell death. *J. Neurosci.* 15, 6239-6249.
- Martins da Silva, A; Aartes, J.H.P. ; Binniew, C.D. The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 58 (1984) 1-13.
- Mathern, G.M.; Babb, T.L., Pretorius, J.K. and Leite, J.P.- Reactive synaptogenesis and neuron density for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentate. *J. Neurosci.* 15: 3990-4004, 1995.
- Mathern, G.M.; Babb, T.L., Mischel, P.S. - Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fiber synaptic reorganization. *Brain* 119: 965-987, 1996.
- Mevissen, M.; Ebert, U. Anticonvulsant effects of melatonin in amigdala-kindled rats, *Neurosci. Lett.* 257 (1998) 13-16.
- Molina-Carballo, A. ; Munoz-Hoyos, A. ; Rodriguez-Cabezas, T.; Acuna-Castroviejo, D. Days-night variations in melatonin secretion by pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children, *Psychiatry Res.* 52 (1994) 273-283.
- Morrell, M. J. – Sexual dysfunction in epilepsy. *Epilepsia*, 32: S38-S45, 1991.
- Okasaki, M.M., Evenson, D.A., Nadler, J.V. - Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. *J. Comp. Neurol.* 352:515-534, 1995.
- Pitkänen, A., Nissinen, J., Lukasiuk, K., Jutila, L., Paljärvi, L., Salmenperä, T., Karkola, K., Vapalahti, M., Ylinen, A. - Association between the density of mossy fiber sprouting and seizures frequency in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41(Suppl. 6): S24-S29, 2000.
- Reiter, R.J. Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals, *J. Neural. Transm.* 21 (1986) 35-54.
- Roscizewska, D.; Butner, B.; Guz, I. and Zawisza, L., 1986. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49, 47-51.
- Scharfman, HE and MacLusky, NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures and epilepsy in the female. *Epilepsia*, 47 (9):1423-1440, 2006.
- Sherwin, B. B. and Karper, D., 1992. Estrogen and memory in postmenopausal women with Alzheimer's disease. 3rd Annual Meeting of the North American Menopause Society, Cleveland, Ohio.
- Smith, S.S., Waterhouse, B.D. and Woodward, D.J. - Locally applied progesterone metabolites alter neuronal responsiveness in the cerebellum. *Brain Res. Bull.* 18: 739-747, 1987.
- Stuenkel, C.A.. Neural regulation of pituitary function. *Epilepsia* 32, S2-S10, 1991.
- Tauk, D. L. and Nadler, J. V. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J. Neurosci.* 5, 1016-1022, 1985.
- Turski, W.A.; Cavalheiro, E.A; Schwarz, M.; Czuczwar, S.J.; Kleinrok, Z. and Turski, L., 1983. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioral, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav. Brain Res.* 9, 315-335.
- Uz, T.; Giusti, D.; Franceschini, D. ; Kharlamov, A. ; Manev, H Protective effect of melatonin against hippocampal DNA damage induced by intraperitoneal administration of kainate to rats, *Neuroscience* 73 (1996) 631-636.
- Valente, S.G.- Efeito da castração na fisiopatologia da epilepsia do lobo temporal: estudo em ratas submetidas ao modelo de epilepsia induzido por pilocarpina. São Paulo, 2000. (Tese de Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
- Valente, S.G.; Naffah-Mazzacoratti, M.G.; Pereira, M.; Silva, I; Santos, N.F; Baracat, E.C.; Cavalheiro, E.A. and Amado, D.- Castration in female rats modifies the development of pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res.* 49: 181-188, 2002.
- Valente, SG- Efeito da reposição hormonal no hipocampo de ratas adultas castradas submetidas ao modelo experimental de epilepsia induzido por pilocarpina. São Paulo, 2005. (Tese de Doutorado – UNIFESP/EPM).
- Van de Pol, N.E. and Van Goozen, S.H.M., 1992. Hypothalamic involvement in sexuality and hostility: comparative psychological aspects. *Prog. Brain Res.* 93, 3 43-361.
- Yamamoto, H.A.; Tang, H.W. Melatonin attenuates L-cysteine-induced seizures and peroxidation lipid in the brain of mice, *J. Pineal Res.* 21 (1996) 108-113.
- Yehuda, S.; D.I. Mostofsky, D.I. Circadian effects of b-endorphin, melatonin, DSIP, and amphetamine on pentylentetrazole-induced seizures, *Peptides* 14 (1993) 203-205.
- Webber, M. P., Hauser, W. A., Ottman, R., Annerggers, J. F. – Fertility in person with epilepsy. *Epilepsia.* 27: 746-752, 1986.
- Woolley, C.S. and McEwen, B.S.- Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat.- *J. Neurosci.*, 12(7): 2549-2554, 1992.
- Woolley, D.E. and Timiras, P.S. - The gonad-brain relationship: effects of female sex hormones on electroshock convulsions in the rats. *Endocrinology* 70: 196-209, 1962.
- Wu, F.S.; Yang, Y.C.; Tsai, J.J. Melatonin potentiates the GABAA receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons, *Neurosci. Lett.* 260 (1999) 177-80.

PHENOTIPIC PLASTICITY AND EPILEPSY

RAFAEL GUTIÉRREZ

The lectures and practical discussions will address the current evidence for the occurrence of phenotypic changes in developing and adult neurons and their relevance to changes in neurotransmission and, consequently, to excitability. The expression of molecular markers of different neurotransmitters' phenotypes is highly plastic; they result from the expression of a genetic program, which can be highly modulated by microenvironmental events. Activity-dependent changes in the CNS can escalate to pathological activity and the latter can originate phenotypic changes as well.

Discussions will be directed towards the analysis of the molecular biological and electrophysiological evidence, at the cellular and network levels, that give rise to phenotypic plasticity and the impact of this plasticity on the functional state of the limbic network.

At the end, the students should be able to identify the different components of the cascade of events that encompass the described plastic changes and should be able to recognize the experimental tools needed to address the study of phenotypic plasticity.

ÉPILEPTOGÊNESE NO CÉREBRO ADULTO

JOÃO PEREIRA LEITE

RESUMO

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM), a forma mais freqüente de epilepsia focal entre a população adulta, é caracterizada por perda neuronal seletiva na região hipocampal e comumente está associada à intratabilidade. Dada a relativa simplicidade da circuitaria hipocampal e a possibilidade de se reproduzir várias características em modelos animais, a ELTM se apresenta como o principal modelo para se testar hipóteses sobre os mecanismos de epileptogênese das epilepsias focais sintomáticas que se desenvolvem em decorrência de um insulto neuronal. Nesta revisão, serão discutidas as principais hipóteses, levantadas a partir de estudos eletrofisiológicos *in vivo* e *in vitro* em modelos animais, que procuram explicar a hiperexcitabilidade hipocampal na ELTM.

Palavras chave: Epilepsia focal, epilepsia do lobo temporal, epileptogênese, esclerose hipocampal, modelos experimentais de epilepsia, reorganização sináptica, célula musgosa, células em cesto dormentes

Epileptogenesis in the adult brain

ABSTRACT

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), the most frequent type of focal epilepsy in adults, is characterized by selective neuron loss in the hippocampus and is frequently associated to intractability. Due to the relative simplicity of hippocampal circuitry and to the possibility to reproduce several features in animal models of epilepsy, MTLE is the ideal model to test hypotheses regarding the mechanisms of epileptogenesis of focal symptomatic epilepsy that occur after brain damage. In this review we discuss the current hypotheses, raised from *in vivo* and *in vitro* electrophysiological studies on experimental models that may explain the hyperexcitability in MTLE.

Key words: Focal epilepsy, temporal lobe epilepsy, epileptogenesis, hippocampal sclerosis, experimental models of epilepsy, synaptic reorganization, mossy cells, dormat basket cells

INTRODUÇÃO

A EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL COMO MODELO DE EPILEPSIA FOCAL

A epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) é a forma mais comum de epilepsia focal resistente ao tratamento farmacológico em adultos,

responsabilizando-se por pelo menos 40% de todos os casos(1). Pacientes com ELTM têm, na maioria das vezes, crises parciais complexas que se iniciam na infância tardia ou adolescência, no entanto, há geralmente história de um insulto inicial como convulsão febril, hipóxia, trauma crânio-encefálico ou infecções do SNC nos primeiros anos de vida(2).

A esclerose hipocampal é o achado anátomo-patológico mais freqüentemente (65%) encontrado em espécimes removidos cirurgicamente de pacientes com ETLM (3). Esta lesão compreende um padrão de perda neuronal que é relativamente específico e não é visto em outras enfermidades. A citoarquitetura relativamente simples da formação hipocampal e o fato de parte dos circuitos serem preservados em fatias coronais permite que estudos neurofisiológicos *in vitro* sejam realizados tanto no tecido ressecado cirurgicamente de pacientes com ELTM como no hipocampo de modelos animais, possibilitando que drogas sejam testadas em paradigmas farmacológicos. Embora os mecanismos de epileptogênese possam diferir de acordo com a etiologia e topografias das lesões, a ELTM se apresenta como a principal modelo de epilepsia focal sintomática e portanto, esta condição tem permitido que várias hipóteses sejam levantadas acerca dos mecanismos de epileptogênese sejam testadas.

OS MODELOS ANIMAIS DE ELTM E AS HIPÓTESES DOS MECANISMOS DE EPILEPTOGÊNESE

A perda seletiva de neuronios vulneráveis, particularmente as células musgosas e interneurônios, assim como as células piramidais de CA1 e CA3, é o achado patológico característico da esclerose hipocampal (4-6) e tem sido consistentemente reproduzida em modelos animais que desenvolvem dano hipocampal após um episódio de status epilpticus (SE) induzido quimicamente a por meio de estimulação elétrica contínua (7-13). O conhecimento detalhado da anatomia e do funcionamento dos componentes básicos da circuitaria neuronal é essencial para se entender como as alterações patológicas levam à hiperexcitabilidade. Este desafio tem sido abordado através de vários estudos que combinam procedimentos eletrofisiológicos *in vivo* e *in vitro* com achados estruturais por meio de microscopia de luz e eletrônica (11, 12, 14-, 23).

As células musgosas, que compreendem aproximadamente 50% dos neurônios da região hilar, são muito suscetíveis a uma variedade de estímulos, embora a vulnerabilidade destes neurônios glutamatérgicos tenha sido recentemente questionada porque algumas células sobrevivem ao dano neuronal induzido por crises (16, 21, 23). Assim, a morte das células musgosas é considerada o elemento estratégico em duas das hipóteses

acerca da patogênese da epilepsia hipocampal, enquanto que uma terceira salienta o papel das células musgosas que sobrevivem ao dano excitotóxico (Figura 1)(21). Na hipótese da reorganização sináptica (Figura 1a) a perda das células musgosas representa o gatilho mais importante para a ocorrência do brotamento das fibras musgosas (BFMs) na camada molecular interna do giro denteado (11), enquanto que na hipótese das células em cesto dormentes (Figura 1b) a perda das células musgosas é o evento chave porque há a remoção da excitação para os interneurônios inibitórios, resultando em hipoatividade da inibição (21, 24). Em contraste, a hipótese das "células musgosas irritáveis" (Figura 1c), propõe que a intensidade na morte das células musgosas não é tão significativa e, pelo contrário as células musgosas poderiam fazer parte de um circuito excitatório, pois após sua deleção foi observada uma diminuição da excitabilidade das células granulares (21, 22).

Estudos em humanos e em modelos experimentais sugerem que o BFM desempenha um papel importante na fisiopatologia da ELT. De acordo com esses estudos, uma lesão inicial (episódio de SE) induz perda neuronal com desnervação da fascia dentata, que leva à sinaptogênese reativa ou brotamento de vários sistemas axonais entre os quais um dos mais importantes é o BFM. A ativação dessas fibras musgosas novas contribuiria de forma importante para a ativação anormal de circuitos límbicos, contribuindo para o processo de epileptogênese. Esta hipótese é fundamentada nas seguintes observações: 1) nos modelos de abrasamento (kindling) elétrico da via perfurante e da amígdala, a progressão na gravidade das crises esta associada a um aumento da perda neuronal e do BFM; (25, 26) 2) em modelos de SE tem sido observada uma associação entre a densidade do BFM e a freqüência das crises recorrentes espontâneas (CRE) (14); 3) as fibras musgosas recém formadas parecem formar circuitos excitatórios recorrentes (11, 27); 4) a diminuição do BFM utilizando antagonistas do receptor de N-metil de aspartato (NMDA)(28), fenobarbital (29) ou anticorpos contra o fator de crescimento neuronal(30) está associada a uma prevenção ou atraso na progressão do abrasamento.

Em conflito com a hipótese que atribui um papel fundamental à atrofia hipocampal e ao BFM, existem observações contraditórias: 1) no

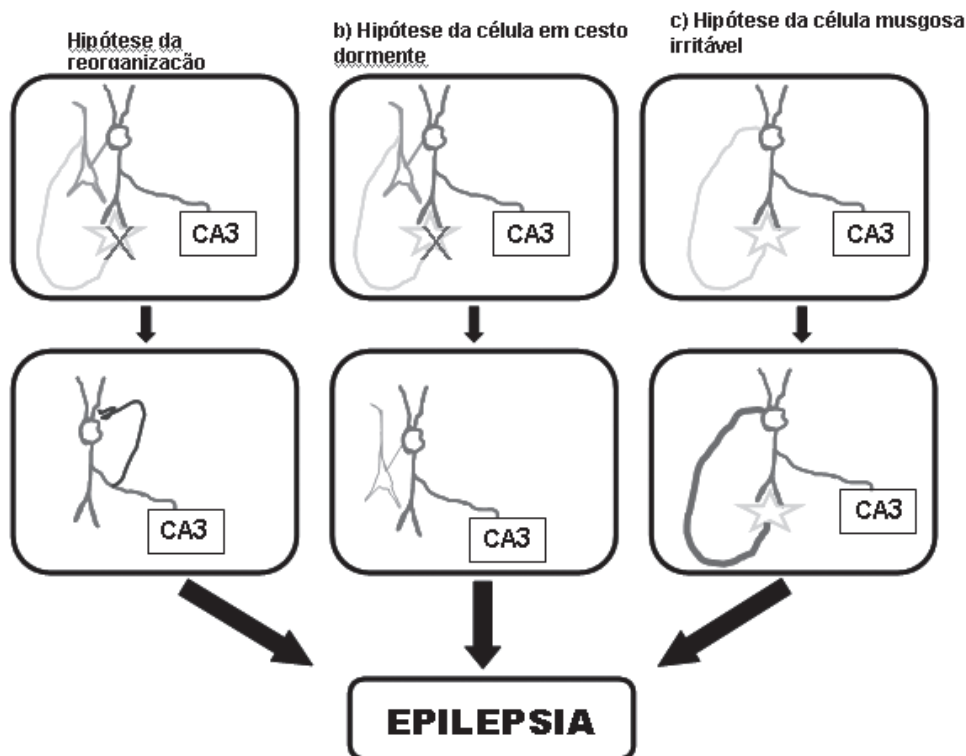


Figura 1. Hipóteses sobre o papel da morte ou sobrevivência das células musgosas no processo de epileptogênese na epilepsia do lobo temporal. Nos cenários (a) e (b) a perda das células musgosas (representadas em verde) é o gatilho comum para o início do processo de epileptogênese. Na hipótese da reorganização sináptica (a), a perda da célula musgosa seria o fator indutor para a ocorrência de colaterais axônicas das células granulares (representadas em rosa) que se projetariam para o seu próprio campo dendrítico, uma modificação que seria pró-epileptogênica. Na hipótese das células em cesto dormentes (b), a perda das células musgosas é o evento chave porque ela remove a excitação para os interneurônios inibitórios (representadas em cor laranja) bilaterais sobreviventes, resultando em uma redução da inibição e consequentemente propiciando a ocorrência de crises. Na hipótese das células musgosas irritáveis (c) a ênfase está no papel das células sobreviventes e não naquelas que foram lesadas. As células musgosas remanescentes teriam uma ampla projeção sobre as células granulares e fariam fortes conexões excitatórias ao longo do eixo anteroposterior da fascia dentada. Adaptado de Ratzliff, et al, 2002 (21).

modelo de SE gerado por ácido caínico, alguns animais com crises espontâneas frequentes não apresentam perda neuronal (14, 31); 2) no modelo de SE induzido por pilocarpina ou estimulação elétrica podem ser observadas CRE antes do aparecimento do BFM (32, 33); 3) o bloqueio do BFM por cicloheximida não afeta o aparecimento das CRE nos modelos de SE por pilocarpina e ácido caínico (34, 35); 4) nos modelos de abrasamento e de SE por estimulação elétrica da amígdala não necessariamente há uma correlação positiva entre a ocorrência de CRE, gravidade das crises ou rapidez na progressão da epileptogênese e a intensidade do BFM (33, 36).

Os dados dos estudos experimentais, bem como observações em tecido hipocampal

removido de pacientes ELTM sugerem que o BFM pode contribuir para a hiperexcitabilidade da circuitaria hipocampal, mas não é o elemento único necessário para a gênese das crises. Provavelmente este tipo de reorganização axonal é mais importante na progressão da ELTM (36).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a ELTM seja a principal forma de epilepsia focal sintomática e se destaque das demais etiologias pela relevância e alta prevalência, as hipóteses aqui levantadas acerca dos mecanismos de epileptogênese talvez não seja extensível a todas as formas de epilepsia sintomática, particularmente as de origem neocor-

tical, onde a citoarquitetura e conectividade é mais complexa. Adicionalmente, outros mecanismos têm sido propostos, além daqueles relacionados às alterações plásticas decorrentes da perda específica de neurônios após um insulto cerebral. Estes podem envolver alterações que ocorrem no neurópilo em decorrência de gliose, deformações na árvore dendrítica, alterações na distribuição e composição de receptores excitatórios e inibitórios ou ainda alterações na eficiência sináptica dos circuitos remanescentes. O entendimento do papel destes outros mecanismos no processo de epileptogênese constitui um dos grandes desafios da epileptologia atual, visto que através da compreensão destes mecanismos será possível identificar compostos que tenham efeito antiepileptogênico. A identificação de drogas que interrompam o processo de epileptogênese abrirá uma nova vertente na terapêutica da epilepsia. Ainda hoje a grande maioria das drogas utilizadas têm sua eficácia comprovada basicamente na supressão das crises, atuando portanto sobre os sintomas da epilepsia, e carecem de efeito sobre o processo de epileptogênese.

Apoio financeiro: CNPq (Processo 474338/2006-1), CAPES, and FAPESP(Projeto CInAPCE projeto Nº 05/56447-7).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gastaut H, Gastaut JL, Goncalves e Silva GE, et al. Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1975;16:457-61.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-80.
- Babb TL, Brown WJ: Pathological findings in epilepsy, in *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Edited by Engel J, Jr. New York, Raven Press, 1987, pp 511-40
- Sutula T, Cascino G, Cavazos J, et al. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-30.
- Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, et al. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-63.
- Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966;89:499-530.
- Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch Neurol* 1973;28:10-7.
- Nadler JV. Minireview. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci* 1981;29:2031-42.
- Leite JP, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Spontaneous recurrent seizures in rats: an experimental model of partial epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:511-7.
- Mello LE, Cavalheiro EA, Tan AM, et al. Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 1993;34:985-95.
- Tauk DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci* 1985;5:1016-22.
- Buckmaster PS, Dudek FE. Neuron loss, granule cell axon reorganization, and functional changes in the dentate gyrus of epileptic kainate-treated rats. *J Comp Neurol* 1997;385:385-404.
- Sloviter RS. Hippocampal pathology and pathophysiology in temporal lobe epilepsy. *Neurologia* 1996;11 Suppl 4:29-32.
- Buckmaster PS, Dudek FE. Network properties of the dentate gyrus in epileptic rats with hilar neuron loss and granule cell axon reorganization. *J Neurophysiol* 1997;77:2685-96.
- Scharfman HE, Sollas AL, Berger RE, et al. Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol* 2003;90:2536-47.
- Sloviter RS, Zappone CA, Harvey BD, et al. "Dormant basket cell" hypothesis revisited: relative vulnerabilities of dentate gyrus mossy cells and inhibitory interneurons after hippocampal status epilepticus in the rat. *J Comp Neurol* 2003;459:44-76.
- Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 1:S34-9; discussion S40-1.
- Wuarin JP, Dudek FE. Electrographic seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainate-treated epileptic rats. *J Neurosci* 1996;16:4438-48.
- Okazaki MM, Evenson DA, Nadler JV. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. *J Comp Neurol* 1995;352:515-34.
- Cronin J, Obenaus A, Houser CR, et al. Electrophysiology of dentate granule cells after kainate-induced synaptic reorganization of the mossy fibers. *Brain Res* 1992;573:305-10.
- Ratzliff AH, Santhakumar V, Howard A, et al. Mossy cells in epilepsy: rigor mortis or vigor mortis? *Trends Neurosci* 2002;25:140-4.
- Ratzliff AH, Howard AL, Santhakumar V, et al. Rapid deletion of mossy cells does not result in a hyperexcitable dentate gyrus: implications for epileptogenesis. *J Neurosci* 2004;24:2259-69.
- Zappone CA, Sloviter RS. Translamellar disinhibition in the rat hippocampal dentate gyrus after seizure-induced degeneration of vulnerable hilar neurons. *J Neurosci* 2004;24:853-64.
- Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis

- and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991;1:41-66.
25. Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1994;14:3106-21.
 26. Cavazos JE, Golarai G, Sutula TP. Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling: time course of development, progression, and permanence. *J Neurosci* 1991;11:2795-803.
 27. Buckmaster PS, Dudek FE. In vivo intracellular analysis of granule cell axon reorganization in epileptic rats. *J Neurophysiol* 1999;81:712-21.
 28. McNamara RK, Routtenberg A. NMDA receptor blockade prevents kainate induction of protein F1/GAP-43 mRNA in hippocampal granule cells and subsequent mossy fiber sprouting in the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;33:22-8.
 29. Sutula T, Cavazos J, Golarai G. Alteration of long-lasting structural and functional effects of kainic acid in the hippocampus by brief treatment with phenobarbital. *J Neurosci* 1992;12:4173-87.
 30. Van der Zee CE, Rashid K, Le K, et al. Intraventricular administration of antibodies to nerve growth factor retards kindling and blocks mossy fiber sprouting in adult rats. *J Neurosci* 1995;15:5316-23.
 31. Sloviter RS. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci Lett* 1992;137:91-6.
 32. Furtado Mde A, Braga GK, Oliveira JA, et al. Behavioral, morphologic, and electroencephalographic evaluation of seizures induced by intrahippocampal microinjection of pilocarpine. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 5:37-9.
 33. Nissinen J, Lukasiuk K, Pitkanen A. Is mossy fiber sprouting present at the time of the first spontaneous seizures in rat experimental temporal lobe epilepsy? *Hippocampus* 2001;11:299-310.
 34. Longo BM, Mello LE. Blockade of pilocarpine- or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. *Neurosci Lett* 1997;226:163-6.
 35. Longo BM, Mello LE. Supragranular mossy fiber sprouting is not necessary for spontaneous seizures in the intrahippocampal kainate model of epilepsy in the rat. *Epilepsy Res* 1998;32:172-82.
 36. Zhang X, Cui SS, Wallace AE, et al. Relations between brain pathology and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2002;22:6052-61.

EPILEPSIA LÍMBICA NA INFÂNCIA

VERA C TERRA-BUSTAMANTE, HÉLIO R MACHADO,
AMÉRICO C SAKAMOTO

RESUMO

Introdução: A epilepsia do lobo temporal é a principal causa de epilepsia intratável em adultos, sendo responsável por cerca de 15 a 43% dos casos de epilepsia intratável na infância. As principais etiologias envolvidas são as malformações do desenvolvimento cortical, os tumores e a esclerose mesial temporal. As crises do lobo temporal mesial observadas em crianças e adolescentes apresentam-se semiologicamente de forma diferente da observada em adultos, particularmente em crianças abaixo dos 6 anos de vida, apresentando pobreza de automatismos, fenômenos tônicos posturais ou crises do tipo espasmos. Crianças maiores e adolescentes podem apresentar crises semelhantes as dos adultos. Eletrograficamente padrões intercríticos multifocais e padrões críticos difusos podem ser evidenciados e a avaliação neuropsicológica pode contribuir com a determinação de déficits de memória, mas tem menos aplicação clínica em crianças abaixo dos 6 anos. **Conclusões:** o tratamento cirúrgico na epilepsia do lobo temporal em crianças e adolescentes tem se mostrado eficaz e seguro para o controle das crises epiléticas em crianças e adolescentes, apresentando resultados semelhantes aos observados na população de adultos.

INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal é a principal causa de crises epiléticas intratáveis em adultos. Em crianças, embora ela esteja presente em cerca de 10% dos casos (Wyllie et al, 1998), usualmente observam-se lesões neocorticais que podem ou não estar associadas à esclerose mesial temporal (Duchowny et al, 1992). As principais etiologias envolvidas são as malformações do desenvolvimento cortical, os tumores e a esclerose mesial temporal.

A esclerose mesial temporal isolada tem sido descrita em 15 a 43% dos casos de epilepsia do lobo temporal na infância (Harvey et al, 1997; Bocti et al, 2003), sendo mais comum em crianças acima dos cinco anos (Bourgeois, 1998). O caso mais novo descrito na literatura é o de uma criança com menos de um ano de vida (Ng et al, 2004). É comum a história progressiva de convulsão febril simples ou complicada. A apresentação clínica no que se refere a semiologia crítica e aos achados eletrográficos são próprios da infância (Ng et al, 2004) e o neurofisiologista deve estar prepa-

rado para identificar estas diferenças e prosseguir com a avaliação pré-cirúrgica.

SEMIOLOGIA DAS CRISES DO LOBO TEMPORAL

As crises do lobo temporal mesial observadas em crianças e adolescentes podem diferir das crises observadas em adultos. Acredita-se que os principais fatores envolvidos com esta diferença seriam a idade e a etiologia da lesão observada (Ray and Kotagal, 2005).

A primeira diferença seria a incidência de auras precedendo as crises parciais complexas. Em crianças abaixo de 5 anos a descrição clara de auras é difícil de ser obtida, embora em alguns casos possam ser observados comportamentos sugestivos de sensação de medo ou de mal estar epigástrico. A criança pode procurar por um familiar, ou consistentemente colocar a mão na região do epigástrico sugerindo algum sintoma crítico. No entanto, raramente é possível confirmar estes achados e auras mais específicas como *déjà vu* ou *jamais vu* são praticamente impossíveis de serem determinadas. Em crianças maiores (acima dos 6 anos) e adolescentes a descrição da aura já passa a ser possível, devendo-se tomar cuidado para não sugerir respostas, desde que as crianças podem ser induzidas a responder o que o interlocutor deseja saber (Ray and Kotagal, 2005).

Passada a fase inicial da aura, comumente há um período variável de perda da consciência em que surgem automatismos que reproduzem os observados em adultos. Crianças abaixo dos 5 anos podem apresentar uma pobreza de automatismos ou evoluir com crises atípicas, havendo apenas uma discreta modificação do estado de vigília da criança, com poucos automatismos ou sinais lateralizatórios. Estas crises vêm sendo chamadas de hipomotoras (Mohamed et al, 2001). Podem ainda ser observadas crises com sintomas atípicos em que se registram fenômenos tônicos posturais lateralizados ou bilaterais, crises do tipo espasmo epiléptico e crises com rápida generalização secundária. A presença destes fenômenos atípicos não deve ser critério para exclusão do paciente da avaliação pré-cirúrgica.

Em crianças maiores e em adolescentes as crises passam a ter características clínicas semelhantes às observadas em pacientes adultos, com o aparecimento de automatismos gestuais e orofaciais cada vez mais exuberantes, além de outros fenômenos críticos lateralizatórios, como

a postura distônica, o piscamento unilateral forçado e os déficits de linguagem e nomeação críticos e pós-críticos (Brockhaus and Elger, 1995; Fogarasi et al, 2002).

ACHADOS DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL E FUNCIONAL

O achado típico de imagem estrutural em pacientes adultos com epilepsia do lobo temporal é a esclerose mesial temporal. Esta entidade é comumente encontrada em adolescentes e crianças acima dos 6 anos de vida. Em crianças menores predominam as doenças malformativas e os tumores, que podem envolver apenas as estruturas mesiais temporais ou ainda se estender para o neocórtex temporal (Ray and Kotagal, 2005). Os tumores, quando presentes, tendem a ser de natureza benigna, sendo comum a associação de características malformativas às lesões (Cataltepe et al, 2005).

A imagem funcional, particularmente o SPECT deve ser realizado sempre durante a crise, com injeção o mais precoce possível, sendo comparado com o exame inter-crítico. Tem importante valor na investigação pré-cirúrgica, particularmente quando se consideram as crianças menores em que os achados eletrográficos podem ser menos focalizados. Técnicas especiais de reconstrução e co-registro também podem auxiliar na localização da zona epileptogênica.

O exame de ressonância funcional e o PET são menos utilizados em crianças, particularmente quando existem lesões estruturais bem definidas. A ressonância magnética funcional (fRMN) de linguagem tem valor restrito em crianças menores pela possibilidade de não definição precisa do hemisfério da linguagem e das dificuldades técnicas em decorrência da idade. Em crianças acima dos 7 - 8 anos, passa a ter maior aplicabilidade clínica, mas geralmente é indicada apenas em pacientes canhotos a fim de auxiliar a determinação do hemisfério dominante, sendo que raramente o seu resultado interfere com a proposta cirúrgica.

Em pacientes adultos, outro exame utilizado com certa frequência é o teste do amital sódico, ou teste de WADA. Este teste tem por objetivo avaliar a reserva funcional do hipocampo sadio. É mais indicado em pacientes com esclerose mesial temporal bilateral. A sua aplicabilidade em crianças é mais limitada decorrente das

características próprias da criança, devendo ser indicado com parcimônia. Em adolescentes a sua aplicação é mais tolerável e os resultados mais confiáveis.

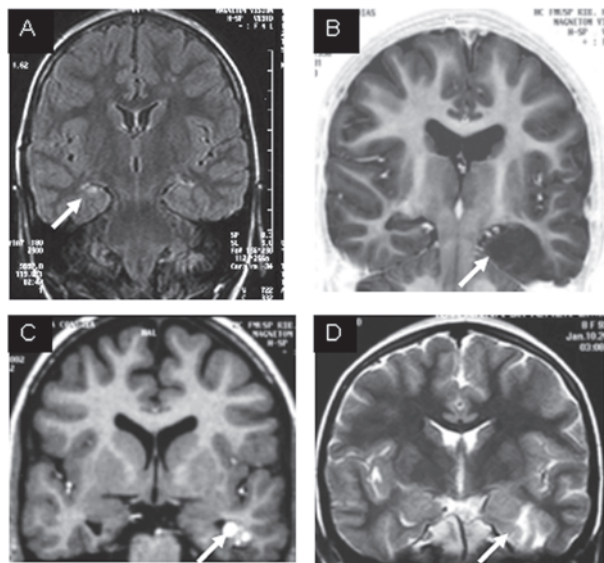


Figura 1. Lesões envolvendo o lobo temporal. **A.** esclerose mesial temporal direita; **B.** malformação do desenvolvimento cortical esquerda; **C.** malformação artério venosa à esquerda. **D.** tumor benigno no lobo temporal esquerdo. As lesões estão indicadas por setas.

ACHADOS ELETRÓGRAFICOS

Os achados eletrográficos inter-críticos tendem a ser predominantemente unilaterais ipsilaterais ao lado da lesão, mesmo em pacientes com etiologias mais difusas (Steinhoff et al, 1995). Paroxismos epileptiformes multifocais ou com característica generalizada podem ser observados em crianças mais novas, com padrões inclusive semelhantes aos encontrados em epilepsias generalizadas sintomáticas, como a hipsarritmia, o ritmo recrutante e os complexos ponta-onda (Terra-Bustamante et al, 2005). Nas crises a presença de atividade eletrográfica difusa teta-delta ou hemisférica pode ser seguida de ritmo teta hipocampal unilateral. Em pacientes com malformações do desenvolvimento cortical pode ser observado ritmo recrutante e hipsarritmia também na fase crítica. Estes padrões não são classicamente descritos em epilepsias temporais mesiais, sendo mais comumente observados em crises neocorticais. A análise do EEG intercrítico e crítico na literatura têm mostrado que, em

pacientes com epilepsia do lobo temporal até 75% dos casos apresentam anormalidades unilaterais, sendo que a concordância entre EEG intercrítico e crítico correlaciona-se com melhor prognóstico cirúrgico (Kilpatrick et al, 2003; Radhakrishnan et al, 1998; Steinhoff et al, 1995).

AValiação Neuropsicológica em Crianças com Epilepsia Límbica

Pacientes com epilepsia do lobo temporal frequentemente apresentam déficits cognitivos relacionados à memória. No grupo pediátrico, embora estes déficits possam ser menos evidentes, especialmente em crianças abaixo de 6 anos, a bateria de exames neuropsicológicos tem sua indicação. Em pacientes acima dos 6 anos, já alfabetizados, os testes neuropsicológicos passam a ter maior importância na determinação de déficits de memória ou outros déficits funcionais (Valton & Mascott, 2004). Ainda, a identificação de déficits funcionais específicos pode colaborar para o estabelecimento de terapias específicas para que possa haver uma melhora cognitiva e não apenas da epilepsia (Laurent & Arzimanoglou, 2006).

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS, PROGNÓSTICO CLÍNICO E PÓS-OPERATÓRIO

O procedimento cirúrgico padrão em epilepsia do lobo temporal associado à esclerose mesial temporal é a ressecção de todo o lobo temporal, tendo como limite anterior o polo temporal, estendendo-se até 4 cm posteriormente quando no hemisfério dominante e 5 cm no hemisfério não dominante. Em pacientes com outras lesões, como as malformações do desenvolvimento cortical, tumores ou malformações vasculares, entre outras, a eletrocorticografia intra-operatória é indicada para melhor delimitação da área a ser ressecada, sendo comum a ampliação da cirurgia padrão.

As crises epilépticas originadas no lobo temporal geralmente são refratárias ao tratamento medicamentoso, mas remissão espontânea pode ocorrer em 10 a 18% dos casos (Kotagal et al, 1987). Alguns autores têm correlacionado com pior prognóstico pós-operatório uma elevada frequência de crises no pré-operatório, observando apenas 47% de evolução favorável nos pacientes com crises diárias, contra 86% de evolução favorável nos pacientes com crises menos

freqüentes (Bocti et al, 2003). Estes resultados não foram observados por outros autores.

Quando o controle medicamentoso da epilepsia não é atingido, morbidade cognitiva pode ser observada, particularmente quando a epilepsia envolve o hemisfério dominante (Danielsson et al, 2002; Ng et al, 2006; Spooner et al, 2006). A experiência dos diversos centros especializados no tratamento cirúrgico da epilepsia é que os pacientes operados no lobo temporal são os que apresentam melhor prognóstico em relação ao controle das crises. Estes achados são semelhantes quando consideradas as crianças e os adolescentes. Assim, controle satisfatório da epilepsia tem sido observado em 80 a 88% dos pacientes (Classificação I ou II de Engel; Engel, 1993) e, associados ao baixo índice de complicações pós-cirúrgicas tem tornado a cirurgia no lobo temporal uma excelente opção para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia intratável, devendo a sua indicação ser feita logo que definido o caráter refratário da epilepsia (Blume et al, 1997; Mohamed et al, 2001; Dlugos, 2001; Jarrar et al, 2002; Bocti et al, 2003; Terra-Bustamante et al, 2005).

CONCLUSÕES

A epilepsia do lobo temporal acomete tanto adultos como crianças e adolescentes. Apesar da diferença na faixa etária, a investigação clínica e o tratamento cirúrgico não diferem muito nos dois grupos, assim como o prognóstico pós-cirúrgico. A grande diferença é observada nos padrões eletrográficos críticos e intercríticos e na doença de base. Estes achados sugerem que pacientes abaixo de 18 anos possam ser submetidos ao tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal precocemente, com riscos aceitáveis e evolução favorável.

REFERÊNCIAS

Blume WT, Girvin JP, McLachlan RS, Gilmore BE. Effective temporal lobectomy in childhood without invasive EEG. *Epilepsia*. 38(2):164-167, 1997.

Bocti C, Robitaille Y, Diadori P et al. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*. 28;60(2):191-195, 2003.

Brockhaus A, Elger CE. Complex partial seizures of temporal lobe origin in children of different age groups. *Epilepsia*. 36: 1173-1181, 1995.

Cataltepe O, Turanlı G, Yalnizoglu D, Topeu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumor-related

epilepsy in children. *J. Neurosurg*. 102(3 Suppl): 280-287, 2005.

Danielsson S, Rydenhag B, Uvebrant P, Nordborg C, Olsson I. Temporal lobe resections in children with epilepsy: neuropsychiatric status in relation to neuropathology and seizure outcome. *Epilepsy Behav*. 3(1):76-81, 2002.

Dlugos DJ. The early identification of candidates for epilepsy surgery. *Arch Neurol* 2001; 58(10):1543-1546

Duchowny M, Levin B, Jayakar P et al. Temporal lobectomy in early childhood. *Epilepsia* 33(2):298-303, 1992.

Engel Jr, J. Protocols for the University of California, Los Angeles. In: *Surgical treatment of Epilepsies*. Engel Jr J (Ed.), pp 743-745, New York: Raven Press, 1993.

Fogarasi A, Jokeit H, Faveret E et al. The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 43: 638-643, 2002.

Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, Hopkins IJ. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology* 49(4):960-968, 1997.

Jarrar RG, Buchhalter JR, Meyer FB, Sharbrough FW, Laws E. Long-term follow-up of temporal lobectomy in children. *Neurology* 26;59(10):1635-1637, 2002.

Kilpatrick C, O'Brien T, Matkovic Z, Cook M, Kaye A. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *J Clin Neurosci*. 10(5):535-539, 2003.

Kotagal P, Rothner AD, Erenberg G, Cruse RP, Wyllie E. Complex partial seizures of childhood onset. A five-year follow-up study. *Arch Neurol* 44(11):1177-80, 1987.

Laurent a; Arzimanoglou A. Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 47(Suppl. 2): 99-102, 2006.

Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology* 26;56(12):1643-1649, 2001.

Ng YT, McGregor AL, Wheless JW. Magnetic resonance imaging detection of mesial temporal sclerosis in children. *Pediatric Neurology* 30(2) 81-85, 2004.

Ng YT, McGregor AL, Duane DC, Jahnke HK, Bird CR, Wheless JW. Childhood mesial temporal sclerosis. *J. Child Neurol* 21(6): 512-517, 2006.

Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack Jr CR, Cascino GD, Sharbrough FW, O'Brien PC. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 51(2) 465-471, 1998.

Ray A, Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disorder* 7(4): 299-3-7, 2005.

Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA, Wrennall JA, Harvey AS. New-onset temporal lobe epilepsy in children. Lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology*. 67: 2147-2153, 2006.

Steinhoff BJ, So NK, Lim SH, Luders HO. Ictal Scalp Eeg in Temporal-Lobe Epilepsy with Unitemporal Versus Bitemporal Interictal Epileptiform Discharges. *Neurology* 45(5) 889-896, 1995.

Terra-Bustamante VC, Inuzuca LM, Fernandes RM, Funayama S, Escorsi-Rosset S, Wichert-Ana L, Santos AC, Araujo D, Machado HR, Sakamoto AC. Temporal lobe epilepsy surgery in children and adolescents:

clinical characteristics and post-surgical outcome. *Seizure*. 14(4):274-81, 2005.

Valton I, Mascott CR. What is the role of neuropsychological testing in the investigation and management of pharmacologically intractable partial epilepsy. *Rev. Neurol* 1:5S, 154-163, 2004.

Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 44(5):740-748, 1998.

Agradecimento: Os autores agradecem os estudantes, médicos residentes e todo o corpo clínico do Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Apoio financeiro FAEPA.

EXPRESSÃO DAS CRISES LÍMBICAS EM ADULTOS

AMÉRICO C. SAKAMOTO

RESUMO

As epilepsias do lobo temporal constituem o grupo mais freqüente de epilepsias em pacientes adultos, sendo a síndrome da epilepsia mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal o principal tipo. Esta tem uma história e um quadro clínico relativamente estereotipados, sendo freqüente a ocorrência de um episódio precipitante inicial na primeira infância, seguido de um período silente de vários anos e de crises parciais complexas iniciando em geral na adolescência. O quadro clínico é dominado por auras e crises parciais complexas, sendo freqüentes sinais motores associados que em geral tem valor localizatório. O diagnóstico se baseia no quadro clínico e em exames laboratoriais, especialmente na neuroimagem e eletroencefalografia. O tratamento medicamentoso é frequentemente ineficaz. Nestes casos a maioria dos pacientes pode ser tratada cirurgicamente, com resultados superiores ao tratamento clínico.

Unitermos: epilepsia do lobo temporal, esclerose hipocampal.

ABSTRACT

Temporal lobe epilepsies are the most frequent type of epilepsy in adulthood, and mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis its main type. This epileptic syndrome presents a natural history and clinical picture relatively stereotyped. It is characterized by the occurrence of an initial precipitating injury followed by a long silent interval, and by complex partial seizures usually starting during adolescence. Mesial temporal lobe epilepsy patients usually present auras and complex partial seizures. Ictal motor signs frequently occur and may carry lateralizing value. The diagnosis is based on the clinical picture and laboratory tests, especially neuroimaging and electroencephalography. Pharmacological treatment is usually inefficient and surgical treatment is considered superior to medical treatment.

Keywords: temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 40% das epilepsias do adulto são originárias dos lobos temporais. As epilepsias do lobo temporal constituem, na realidade, um grupo heterogêneo de pacientes, englobando síndromes ou sub-síndromes diversas, genericamente denominadas de EPILEPSIAS DO LOBO TEMPORAL. Assim, o termo epilepsia do lobo temporal carece de especificidade, sendo, nos dias atuais, mero rótulo aplicado a um conjunto de condições clínicas ou síndromes epiléticas cujo ponto comum é a ocorrência de crises parciais complexas presumivelmente originárias do lobo temporal (Engel Jr. *et al*, 1997). Fazem parte deste conjunto várias síndromes ou sub-síndromes epiléticas do lobo temporal, incluindo a Epilepsia Temporal Mesial (ETM), a Epilepsia Temporal Neocortical (ETN), a Epilepsia Temporal Familiar (ETF). Dentre elas, sem dúvida, a mais freqüente e melhor conhecida é a Epilepsia Temporal Mesial cujas manifestações clínicas resultam da ativação ictal das estruturas límbicas.

EPILEPSIA TEMPORAL MESIAL

É de longe o tipo mais freqüente de epilepsia do lobo temporal e nele, conforme o próprio nome sugere, as crises epiléticas se originariam da ativação das estruturas mesiais do lobo temporal, ou seja, do hipocampo, amígdala ou giro parahipocampal. Tipicamente a ETM ocorre associada à esclerose hipocampal (“mesial temporal sclerosis”), porém outros tipos de lesões estruturais tais como tumores, displasias corticais, hamartomas, malformações vasculares, etc. também podem provocar sinais e sintomas ictais semelhantes, desde que localizados ou contíguos à região temporal mesial. Caracteristicamente manifestam-se através de crises parciais complexas (crises psicomotoras), precedidas ou não de auras ou crises parciais simples, podendo ainda ocorrer auras isoladas e crises parciais com generalização secundária.

QUADRO CLÍNICO

A epilepsia temporal mesial associada à esclerose hipocampal é o protótipo deste tipo de epilepsia do lobo temporal e tem quadro clínico e história natural relativamente estereotipados. As crises epiléticas surgem, em geral, na infân-

cia tardia ou na adolescência. É freqüente o antecedente de convulsão febril na primeira infância, principalmente de crise febril complicada (crise prolongada, unilateral ou múltiplas crises num mesmo episódio febril). Menos freqüentemente este evento epilético inicial é não febril. Segue-se um período silente e somente depois de vários anos surgem as crises parciais complexas, sendo esta seqüência relativamente estereotipada uma das principais “marcas” da epilepsia temporal associada à esclerose temporal mesial. É freqüente ainda o antecedente familiar de convulsão febril ou mesmo de epilepsia. Nas ETM secundárias a outros tipos de lesões diferentemente não há este antecedente de um evento inicial, podendo as crises surgir em qualquer época da vida.

FENOMENOLOGIA ICTAL

O Video-EEG é a metodologia de excelência para o estudo detalhado da fenomenologia clínica e eletrográfica ictal. O quadro clínico é dominado pelas crises parciais complexas, ou seja, crises com comprometimento da consciência (ou crises psicomotoras na denominação clássica) que geralmente é máxima ao início da crise parcial complexa, com recuperação parcial no seu terço final. As crises parciais complexas em geral duram de 30 segundos até 1 a 2 minutos, eventualmente ocorrendo crises mais longas de até 10 minutos de duração e raramente menos do que 10 segundos. Segundo Theodore *et al* (1983) apenas 1,2% das crises parciais complexas duram menos de 10 segundos e 14% menos de 30 segundos, o que ajuda no diagnóstico diferencial com as crises de ausência. Numa análise mais detalhada observa-se que 24 a 30% dos pacientes apresentam perda de contato com o meio e param de executar o que vinham fazendo antes da crise, como se estivessem “congelados” (*behavioral arrest*), enquanto os olhos ficam fixos e arregalados (*staring*), 40 a 80% apresentam automatismos estereotipados principalmente de mãos e boca (automatismos mastigatórios, oroalimentares e gestuais) e eventualmente manifestações motoras (movimentos com o corpo, desvio ou versão óculo-cefálica, postura distônica de membros). Pode haver ainda alterações da freqüência cardíaca, respiração, diâmetro pupilar, palidez ou rubor associados aos demais sintomas. No período pós-ictal imediato pode ocorrer confusão mental com duração de vários minutos ou ainda

comportamento automático, como levantar, andar ou correr. Restringir tais comportamentos nesta fase de confusão mental é geralmente inadequado pois pode causar agitação psicomotora e eventualmente agressividade não direcionada.

AURAS

Correspondem a manifestações sensitivo-sensoriais, vegetativas ou psíquicas puramente subjetivas e que ocorreram em 20 a 90% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal (Kotagal, 1991). Em geral são de curta duração, não excedendo 1 ou 2 minutos. As auras com sintomas simples são mais comuns nas epilepsias de início precoce ou em pacientes com QI mais baixo, sendo que as auras mais complexas ou intelectuais tendem a ocorrer nas epilepsias de início mais tardio ou QI mais alto.

Aura epigástrica: é o tipo de aura mais freqüente, sendo um sintoma visceral. Geralmente é referida como um mal estar na região epigástrica como uma sensação de vazio ou náusea, de caráter ascendente pela região torácica. Pode estar associada à peristalse gástrica ou borborigmo (Baust *et al*, 1971).

Medo: descrito também como terror ou sensação de morte eminente. Estão associados à expressão facial de medo. É uma sensação não direcionada e sem causa aparente.

Depressão e angústia: são sintomas que ocorrerem freqüentemente no período interictal, mas alguns pacientes referem início da crise com uma sensação de tristeza ou angústia e um desejo de chorar.

Déjà vu, jamais vu, e pensamento forçado: descritos como impressão de estar vivenciando algo que já aconteceu antes (*déjà vu*) ou que parece totalmente estranho (*jamais vu*). Pode manifestar-se ainda como um pensamento que ocorre repetidamente mesmo que o paciente tente concentrar-se em outro fato.

Alucinações olfativas, gustativas e auditivas: embora sejam sintomas relacionados ao lobo temporal, não são muito freqüentemente encontrados. Os odores tendem a ser desagradáveis, as sensações gustativas do tipo metálica e os sons podem ser simples ou complexos, como musicas ou vozes específicas

Ilusões e alucinações visuais: as alucinações visuais são geralmente complexas quando originadas no lobo temporal, podendo haver distor-

ções da forma dos objetos ou pessoas. Sintomas visuais mais simples como escotomas estão mais relacionados com o lobo occipital.

Auras somestésicas: as parestesias em partes do corpo são raras nas crises do lobo temporal. Não existe uma definição clara do local de origem destes sintomas, sendo que alguns autores acreditam que possa corresponder a alucinações parestésicas.

Vestibulares: sensações vertiginosas ou de desequilíbrio.

Erotismo e sensações de bem estar: auras sexuais não são muito observadas, sendo geralmente descritas como desejo sexual ou sensação de prazer sexual ou orgasmo. Podem ser acompanhadas de movimentos ritmados da pelve. Mais freqüentemente há relatos de uma sensação agradável e de bem estar, como felicidade, tranqüilidade ou prazer não relacionado ao ato sexual.

As auras são provavelmente muito mais freqüentes do que usualmente referidas, porém acredita-se que muitos pacientes não as descrevam ou rememorem em função da amnésia que geralmente se segue às crises parciais complexas.

AUTOMATISMOS

Predominam automatismos oroalimentares caracterizados por movimentos mastigatórios, movimentos de morder ou estalar os lábios, movimentos de língua, salivação e deglutição. Estes automatismos ocorrem em uma fase precoce da crise, podendo estar associados ao início dos automatismos de mãos. Os automatismos oroalimentares quando repetitivos e estereotipados raramente são vistos no período pós-ictal (Kotagal, 1991). Não são exclusivos de crises psicomotoras do lobo temporal ou frontal, podendo ainda ocorrer em casos de crises generalizadas de ausência prolongadas. Podem ser eventualmente reproduzidos pela estimulação elétrica da amígdala, e observados em crises do lobo temporal sem alteração da consciência, quando a atividade ictal encontra-se restrita à amígdala ou hipocampo anterior, sem espraio para o lobo temporal contralateral ou para o lobo frontal. Os automatismos gestuais de mãos podem ser movimentos simples, repetitivos, uni ou bilaterais, em geral rápidos, movendo os dedos como se fossem para pegar ou manipular objetos ou para procurar e explorar o meio. Automatismos mais

complexos tipo deambulação, sentar-se, levantar-se, sair do leito, andar, girar ou correr geralmente ocorrem no meio ou no terço final da crise. Automatismos tipo pedalar são incomuns e sugerem ativação da região frontal mesial, podendo entretanto ocorrer nas crises do lobo temporal, principalmente quando a atividade ictal envolve na seqüência o córtex frontal mesial. Automatismos envolvendo a mímica facial podem ainda ocorrer nas crises do lobo temporal, em geral surgindo associadas à vocalização, fala ictal ou outros distúrbios da fala (disartria, disfasia ou afasia).

FENÔMENOS MOTORES

Postura distônica ocorre em cerca de 15% dos pacientes com crises do lobo temporal (Kotagal, 1991), sendo geralmente contralateral à descarga ictal. Envolve mais freqüentemente os membros superiores mas também pode afetar os membros inferiores. É um excelente sinal lateralizatório e geralmente ocorre do mesmo lado da versão cefálica. Pode surgir associada aos automatismos gestuais envolvendo o membro superior oposto, ou seja, o automatismo do membro superior é ipsilateral à descarga ictal enquanto a postura distônica geralmente afeta o membro superior contralateral.

VALOR LATERALIZATÓRIO DA FENOMENOLOGIA ICTAL

Alguns dos fenômenos clínicos que ocorrem no período ictal ou pós-ictal até 60 segundos tem grande valor lateralizatório nas crises do lobo temporal. As auras tem valor lateralizatório controverso, sendo que alguns autores relatam uma tendência dos sintomas viscerais, experianciais e ilusões ocorrerem no lobo temporal direito (Gloor *et al*, 1982; Gupta *et al*, 1983; Taylor e Lochery, 1987, Palmini e Gloor, 1992).

Em relação aos sintomas observados no período de perda da consciência, há um amplo consenso que a postura distônica ocorre contralateral à atividade ictal, principalmente quando ocorre precocemente. A presença de postura distônica ipsilateral geralmente é mais tardia, podendo inclusive haver mudanças de uma mão para a outra ou ser bilateral. Acredita-se que a sua ocorrência seja devido ao espraçamento das descargas partindo do hipocampo e da amígdala para projeções nos gânglios da base (Toufic e Abou-Khalil, 1995). Um dado que pode confirmar

está hipótese é a presença de hiperfluxo nos gânglios da base ipsilaterais evidenciado pelo SPECT ictal quando há postura distônica, que não ocorre na sua ausência (Newton *et al*, 1992). O desvio tônico cervical definido como desvio mantido, forçado, tônico ou clônico, que pode preceder a generalização tônico-clônica secundária é descrito como sendo contralateral ao início ictal (Wyllie *et al*, 1986; Morris *et al*, 1990; Toufic *et al*, 1994). O desvio cefálico não versivo, geralmente ocorre precocemente na crise podendo ser ipsilateral (Chee *et al*, 1993). Os automatismos gestuais unilaterais foram ipsilaterais em 80% dos pacientes observados por Marks e Laxer (1998), e quando associados à postura distônica contralateral tiveram mais de 90% de valor preditivo na lateralização da área epileptogênica. Já os automatismos com a consciência preservada, embora sejam menos freqüentemente observados, ocorreram apenas em crises originadas no hemisfério não dominante (Ebner *et al*, 1995). As vocalizações simples são mais associadas ao hemisfério dominante, enquanto a fala ictal articulada, mesmo que desconexa está relacionada ao hemisfério não dominante. Já a parada súbita da fala, coincidente com o início ictal ou quando o paciente demonstra que não consegue falar no período pós-ictal, correlaciona-se com o hemisfério dominante (Chee *et al*, 1993; Toufic *et al*, 1994; Marks e Laxer, 1998).

Outros sinais observados mais raramente, como o piscamento forçado e rítmico conhecido como *eye blinking* é considerado ipsilateral a atividade eletrográfica ictal (Benbadis *et al*, 1996); o vômito ictal geralmente ocorre nas crises originadas no hemisfério não dominante (Devinsky *et al*, 1995) também podem ser observados, e o sorriso imotivado com o hemisfério cerebral direito (Molinuevo e Arroyo, 1998).

Alterações pós-ictais como afasia ou disfasia tem valor controverso na lateralização das crises epiléticas, sendo descritas como sintomas inespecíficos em relação ao lado de início ictal por Theodore *et al*, 1983. Já King e Ajmone, 1977 e Williamson *et al*, 1998 acreditam que estes sintomas predominem nas crises originadas do lado esquerdo ou hemisfério dominante para a linguagem. Automatismo do tipo coçar o nariz ocorre geralmente com a mão ipsilateral ao EEG entre 10 e 60 segundos do final eletrográfico, apresentando um valor preditivo positivo maior

do que 90% (Hirsch *et al*, 1998). A paresia pós-ictal, embora não seja objetivamente procurada na maioria das vezes, pode acometer todo um dimídio ou estar restrito apenas à região facial, sendo contralateral ao EEG (Williamson *et al*, 1998).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de epilepsia do lobo temporal baseia-se principalmente no quadro clínico e nos antecedentes pessoais e familiares. Os exames complementares são em geral necessários para a confirmação diagnóstica e a localização do foco epileptogênico, podendo ainda eventualmente auxiliar na definição da etiologia. Pacientes com ETM tipicamente apresentam antecedente de crise febril na infância, história familiar de epilepsia ou convulsão febril e crises parciais complexas com as características clínicas acima descritas, em geral de início a partir da segunda década. O exame neurológico clássico é freqüentemente normal porém, à investigação mais fina, número significativo de pacientes epiléticos temporais mesiais demonstram alterações cognitivas envolvendo memória e, dependendo se o lobo temporal comprometido é o dominante ou o não dominante, funções verbais ou visuo-espaciais. Alterações na esfera psíquica tais como emotividade, dependência, passividade, hipossexualidade, viscosidade, hipergrafia e religiosidade podem ainda fazer parte do quadro clínico.

Em relação ao diagnóstico laboratorial os testes mais úteis são indubitavelmente o EEG e a neuroimagem. O EEG interictal freqüentemente demonstra a presença de espículas ou ondas agudas em projeção temporal, uni ou bilaterais. Pode ainda, menos freqüentemente, evidenciar alentecimento focal nas mesmas projeções. A comprovação da existência de anormalidades ao EEG interictal, embora não seja indispensável ao diagnóstico de ETM, deve, sempre que possível, ser obtida, recorrendo-se, caso necessário, à métodos de ativação tais como hiperventilação e privação de sono e ao uso de eletrodos especiais. Mesmo assim sabe-se que aproximadamente 10% dos pacientes com epilepsia temporal podem ter o EEG interictal inteiramente normal (Mikati & Holmes, 1996), o que obviamente não exclui o diagnóstico de epilepsia. Registros eletrencefalográficos ictais são, por outro lado, mais difíceis de serem obtidos, exigindo freqüentemente monitorização ambulatorial ou hospitalar. Em

função disso habitualmente não são requeridos, a não ser em circunstâncias especiais tais como no diagnóstico diferencial entre crises epiléticas e crises pseudoepiléticas, ou ainda na seleção de candidatos à cirurgia de epilepsia.

Em relação aos exames de neuroimagem consideramos essencial em nosso meio a realização de tomografia computadorizada de crânio e ressonância nuclear magnética de encéfalo. A tomografia computadorizada é mais sensível para detectar pequenas calcificações, sendo uma metodologia importante ao diagnóstico da neurocisticercose infelizmente ainda muito prevalente em várias regiões do país. Para o estudo de anormalidades do parênquima cerebral a ressonância magnética é sem dúvida superior à tomografia computadorizada, sendo essencial ao diagnóstico da esclerose hipocampal, displasias corticais, angiomas, tumores, má-formações vasculares, etc. Conforme visto acima a lesão mais freqüentemente associada à ETM é a esclerose hipocampal que se caracteriza por uma redução volumétrica das estruturas temporais mesiais que pode ser apreciada à inspecção visual, ou quantificada através de medidas volumétricas. Nas seqüências pesadas em T2, ou na seqüência FLAIR observa-se ainda característico aumento de sinal. Mais recentemente têm sido demonstradas alterações bioquímicas à espectroscopia por ressonância magnética que guardam boa relação com o grau de perda neuronal do hipocampo. Outro exame que contribui no diagnóstico da ETM é o SPECT cerebral, realizado ictal e interictalmente. O SPECT ictal tem maior positividade diagnóstica, evidenciando um hiperfluxo na região temporal acometida. Já o SPECT interictal evidencia hipofluxo temporal na maioria dos casos ou revela-se normal.

NEUROPATOLOGIA

A esclerose hipocampal é também denominada de esclerose temporal mesial porque as alterações neuropatológicas não são sempre limitadas ao hipocampo, podendo acometer ainda o giro parahipocampal, amígdala e outras estruturas límbicas mesiais. Patologicamente a esclerose hipocampal refere-se a uma perda neuronal em grau variável e relativamente seletiva em CA1 (Setor de Sommer), CA3 e regiões do giro dentado do hipocampo. Com técnicas especiais demonstra-se ainda o brotamento (“sprouting”) e

reorganização sináptica das fibras musgosas que são igualmente característicos da esclerose mesial temporal (Babb *et al*, 1987).

TRATAMENTO CLÍNICO

As drogas antiepilépticas mais freqüentemente utilizadas no tratamento clínico da ETM são a carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína, sempre que possível em monoterapia. Iniciamos preferentemente pela carbamazepina que além da sua boa eficácia geralmente causa menos efeitos colaterais e praticamente nenhuma ou mínima interferência nas funções cognitivas. A dose média para adultos e crianças situa-se entre 10 a 20 mg/kg/dia, podendo ser ultrapassada sempre que persistirem as crises e não houver efeitos colaterais. A dose máxima diária é variável de caso para caso e, assim sendo, o insucesso terapêutico só pode ser definido pelo uso de doses crescentes da carbamazepina até o surgimento dos primeiros efeitos colaterais, geralmente diplopia, tontura, sonolência, ataxia, náuseas e vômitos. Menos freqüentemente pode ainda ocorrer alterações hematológicas como leucopenia, alterações hepáticas, retenção hídrica e *rash* cutâneo. A metabolização da carbamazepina é hepática. A monitorização dos níveis séricos é útil porém níveis acima da faixa terapêutica não implicam necessariamente na redução da dose nem impossibilitam o seu aumento quando houver necessidade clínica.

A fenitoína tem eficácia considerada similar à carbamazepina e representa uma alternativa sempre que houver insucesso terapêutico ou aparecimento de efeitos colaterais. As principais vantagens da fenitoína são o seu custo mais baixo e a possibilidade de seu uso intravenoso, enquanto as principais desvantagens são os efeitos colaterais cosméticos tais como hiperplasia gengival, hirsutismo e acne, que limitam o seu uso, principalmente em pacientes do sexo feminino. Preconizamos doses de 200-400 mg/dia em adultos e cerca de 5 mg/kg/dia em crianças, em uma ou mais freqüentemente duas tomadas ao dia. Caso necessário, incrementos na dose poderão ser cuidadosamente feitos sempre considerando a resposta terapêutica e a tolerabilidade do paciente, sendo aconselhável ter sempre disponíveis os níveis séricos. Deve-se ter ainda em mente que a farmacocinética da fenitoína é

não linear, o que implica em cuidados especiais sempre que se pretender incrementos na dose diária. Os principais efeitos colaterais são: ataxia, diplopia, embaçamento visual, nistagmo, hiperplasia gengival e hirsutismo.

A oxcarbazepina também tem sido preconizada como droga de primeira escolha ou como uma alternativa eficiente quando falham as outras drogas de primeira escolha. Sendo um derivado 10-ceto da carbamazepina tem perfil farmacológico similar porém metabolização diversa, sendo glicuronizada ao invés de oxidada. Em função disso traz como vantagens menor incidência de efeitos adversos e auto e heteroindução praticamente nulas. A desvantagem é o seu custo significativamente maior.

Uma alternativa eficiente que não pode ser desconsiderada, principalmente em nosso meio em que o custo da medicação é um fator muitas vezes decisivo, é o fenobarbital. Ele pode ser utilizado por crianças e adultos e além de seu baixo custo tem como vantagem adicional a sua meia vida longa, o que permite posologia única durante o dia. Os principais efeitos colaterais são na esfera cognitiva e relacionados ao seu efeito sedativo. Em crianças, ao contrário, pode causar hiperatividade. Outras drogas antiepilépticas tais como o ácido lamotrigina, topiramato, ácido valpróico e clobazam são atualmente consideradas drogas de segunda linha, sendo normalmente prescritas somente em caso de impossibilidade de uso ou de insucesso das alternativas anteriores.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A lobectomia temporal anteromesial é o tipo de cirurgia de epilepsia mais realizado em todo o mundo e representa uma excelente alternativa a ser considerada sempre que o tratamento medicamentoso falhar e a qualidade de vida do paciente estiver comprometida. Para sua indicação devemos em primeiro lugar estar seguros de que o tratamento medicamentoso foi adequadamente conduzido e que a farmacoresistência esteja comprovada. Em segundo lugar, é necessário que a equipe médica esteja convencida de que a qualidade de vida do paciente está suficientemente comprometida e que a cirurgia proposta tenha o potencial de impactar positivamente esta qualidade de vida. E, finalmente, é fundamental para a seleção do "candidato ideal" à cirurgia

que a localização do foco ou zona epileptógena esteja completamente definida.

Farmacoresistência: é amplamente reconhecido o fato de que é praticamente impossível testar para cada paciente epilético todas as drogas antiepilepticas atualmente disponíveis, em mono e politerapia, o que levaria várias décadas e atrasaria tanto a cirurgia a ponto de tornar seus efeitos benéficos sobre a qualidade de vida provavelmente nulos. No caso específico da epilepsia temporal mesial, em função dos excelentes resultados cirúrgicos (elevado controle das crises e morbidade mínima ou inexistente) é relativamente consensual que o critério mínimo seja farmacoresistência apenas às drogas de primeira escolha, em monoterapia até níveis tóxicos.

Avaliação pré-cirúrgica: é essencialmente multidisciplinar e envolve a realização de testes estruturais (tomografia computadorizada e ressonância magnética), testes funcionais (avaliação neuropsicológica, teste do amital sódico ou teste de Wada, SPECT cerebral e PET), monitorização por Video-EEG (não invasivo e eventualmente invasivo) e avaliação psicossocial. Conforme destacamos ao início, a esclerose mesial temporal é a lesão mais freqüentemente associada à EMT e pode ser detectada à ressonância magnética, desde que executados protocolos adequados. O Video-EEG visa o registro das crises em ambiente hospitalar, o que é fundamental para a caracterização da fenomenologia clínica ictal, para a localização do foco epilético através da análise detalhada dos padrões ictais e a exclusão de eventuais pseudocrises ou eventos não epiléticos. Os padrões ictais serão descritos em outro capítulo. Nos raros casos em que a lateralização/localização do foco epilético não é obtida através dos testes não invasivos pode ser necessária a implantação de eletrodos intracranianos tipo foramen oval, eletrodos profundos ou subdurais.

Tipo de cirurgia e resultados: o procedimento mais comumente utilizado é a lobectomia temporal anteromesial que essencialmente consiste na ressecção limitada da porção anterior e neocortical do lobo temporal e a ressecção mais extensa das estruturas temporais mesiais (amígdala, hipocampo e giro parahipocampal). Alternativamente pode ainda ser realizada cirurgia mais seletiva denominada amigdalohipocampectomia, preservando-se ao máximo o neocórtex temporal. Esta cirurgia foi originalmente proposta pelo Professor Paulo Niemeyer, no Rio de Janeiro, e teria a vantagem de minimizar déficits cognitivos

pós-operatórios (Paglioli *et al*, 2006). A eficácia da cirurgia da ETM em diversas séries da literatura é de aproximadamente 80-90% de pacientes livres de crises.

PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Lesões de diferentes etiologias são encontradas em 30% dos pacientes com epilepsia focal, sendo mais comuns as displasias corticais, malformações vasculares, tumores, cistos porencefálicos e áreas de gliose. Cerca de 15% destes pacientes apresentam associadamente esclerose hipocampal, com crises epiléticas semelhantes às observadas na EMT, não havendo uma correlação entre localização ou lateralização da outra lesão (temporal ou extratemporal) e da sua distância com o lobo temporal. Semiologia clínica relacionada à outros lobos também pode ser observada. A associação destas lesões à esclerose hipocampal é conhecida como dupla patologia (“dual pathology”) e é mais freqüente nas displasias corticais, seguidas das lesões porencefálicas e das glioses reacionais. Alguns autores acreditam que este tipo de associação possa sugerir um processo patogênico comum durante o período de embriogênese, ou que a lesão hipocampal possa ser decorrente de um processo de “kindling”, evidenciando uma epileptogênese secundária (Cendes *et al*, 1995).

Estes pacientes freqüentemente apresentam-se com crises epiléticas refratárias aos anticonvulsivantes habituais, sendo encaminhados ao tratamento cirúrgico. Na investigação, o EEG interictal tende a ser mais localizado na região temporal quando a lesão extrahipocampal localiza-se no mesmo lobo, ou multifocal, nas lesões extratemporais. O EEG ictal é localizador em apenas 45% dos casos, sendo geralmente bilateral ou obscurecido por artefatos. Existe ampla discussão na literatura sobre a abordagem destes casos, não havendo um consenso claro sobre qual das lesões deve ser retirada primeiro e de modo geral, a permanência de uma das lesões, leva a um menor índice de cura da epilepsia. São geralmente levadas em consideração a etiologia da lesão associada e a sua localização, tentando-se uma abordagem inicial para a lesão que exista maior convergência dos dados da avaliação pré-cirúrgica. Quando a lesão associada está localizada no mesmo lobo temporal da esclerose hipocampal pode-se realizar uma ressecção mais ampla envolvendo as duas lesões (Li *et al*, 1997).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da ETM em geral é favorável, porém frequentemente cursa com crises refratárias ao tratamento farmacológico. A remissão ocorre em 20 a 70% dos casos (Mikati & Holmes, 1996). Além da persistência das crises podem ainda ocorrer déficits cognitivos progressivos, principalmente na esfera da memória. Deterioração psicossocial afeta aproximadamente um terço dos pacientes e também pode ser progressiva, principalmente quando as crises são intratáveis. Conforme especificamos acima nos casos cirúrgicos a percentagem de êxito é de cerca de 80% de resultados favoráveis, comprovadamente superior ao tratamento medicamentoso em estudos controlados (Wiebe *et al*, 2001, Yasuda *et al*, 2006), com forte impacto na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Babb, TL and Brown, WJ. – Pathological findings in epilepsy. *In: Surgical treatment of the epilepsies*. Engel, J Jr, ed. New York: Raven Press, 1987, 511-540.
- Baust, W; Böhmke, J and Rabe, F. – Vegetative accompanying symptoms of the epigastric aura. **Rev Neurol**, 1987, 143:392-400.
- Bendadis, SR; Kotagal, P and Klem, GH. – Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. **Neurology**, 1996, 46:45-48.
- Cendes, F; Cook, MJ; Watson, C; Andermann, F; Fish, DR; Shorvon, SD; Bergin, P; Free, S; Dubeau, F and Arnold, DL. – Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. **Neurology**, 1995, 45:2058-2064.
- Chee, MWL; Kotagal, P; Van Ness, PC; Gragg, L; Murphy, D and Lüders, H. – Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: Blinded multiple-observer analysis. **Neurology**, 1993, 43:2519-2525.
- Devinsky, O; Frasca, J; Pacia, SV; Luciano, DJ; Paraiso, J and Doyle, W. – Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. **Neurology**, 1995, 45:1158-1160.
- Ebner, A; Dinner, DS; Noachtar, S and Lüders, H. – A automatism with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. **Neurology**, 1995, 45:61-64.
- Engel Jr., J., Williamson P.D., Wieser H-G. – Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *In: Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Ed. J. Engel Jr. & T. Pedley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 2417-2426.
- Gloor, P; Olivier, A; Quesney, L; Andermann, F and Horowitz, S. – The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**, 1982, 12:129-144.
- Gupta, A; Jeavons, P; Hughes, R and Covanis, A. – Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. **J. Neurol. Neurosurg Psychiatry**, 1983, 46:1079-1083.
- Hirsch, IJ; Lain, AH and Walczak, TS. – Postictal nosewiping lateralizes and localizes to the ipsilateral temporal lobe. **Epilepsia**, 1998, 39(9):991-997.
- King, DW and Ajmone Marsan, C. – Clinical features and local patterns in epileptic patients with EEG temporal lobe foci. **Ann Neurol**, 1977, 2:137-147.
- Kotagal, P. – Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy. *In: Epilepsy Surgery*, ed. H. Lüders, Raven Press, New York, 1991, 143-156.
- Li, LM; Cendes, F; Watson, C; Andermann, F; Fish, DR; Dubeau, F; Free, S; Olivier, A; Harkness, W; Thomas, DGT; Duncan, JS; Sander, JWAS; Shorvon, SD; Cook, MJ and Arnold, DL. – Surgical treatment of patients with single and dual pathology: relevance of lesion and of hippocampal atrophy to seizure outcome. **Neurology**, 1997, 48:437-444.
- Marks, WJ and Laxer, KD. – Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. **Epilepsia**, 1998, 39(7):721-726.
- Mikati, M. & Holmes, G. - Temporal lobe epilepsy. *In - The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. ed. E. Wyllie, Williams & Wilkins, Baltimore, 2nd ed., 1996, 401-410.
- Molinuevo, JL and Arroyo S. – Ictal smile. **Epilepsia**, 1998, 39(12):1357-1360.
- Morris, GL; Lkarolchyk, MA and Privitera, MD. – Ictal head turning and seizure lateralization (abstract). **Epilepsia**, 1990, 31:606.
- Newton, MR; Berkovic, SF; Austin, MC; Reutens, DC; McKay, WJ and Bladin, PF. – Dystonia, clinical lateralization and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. **Neurology**, 1992, 42:371-377.
- Palmini, A and Gloor, P. – The localization value of auras in partial seizures: A prospective and retrospective study. **Neurology**, 1992, 42: 801-808.
- Paglioli E, Palmini A., Portuguese M, Paglioli E, Azambuja N, Costa JC, Silva Filho HF, Martinez JV, Hoeffel JR – Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. **J Neurosurg**, 2006, 104(1):70-78.
- Taylor, D and Lochery, M. – Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 1987, 50:673-681.
- Theodore, WH; Porter, RJ and Penry, JK. – Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. **Neurology**, 1983, 33:1115-1121.
- Toufic, F; Abou-Khalil, B and Peguero, E. – Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. **Epilepsia**, 1994, 35(5):1038-1044.
- Toufic, F and Abou-Khalil, B. – Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. **Epilepsia**, 1995, 36(11):1065-1070.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. – A randomized, controlled trial for surgery of temporal lobe epilepsy. **New Engl J Med**, 2001, 345(5):311-318.
- Williamson, PD; Thadani, VM; French, JA; Darcey, TM; Mattson, RH; Spencer, SS and Spencer DD. – Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. **Epilepsia**, 1998, 39(11):1182-1188.
- Wyllie, E; Lüders, H; Morris, HH; Lesser, RP and Dinner, DS. – The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. **Neurology**, 1986, 36:606-611.
- Yasuda CL, Tedeschi H, Oliveira EL, Ribas GC, Costa AL, Cardoso TA, Montenegro MA, Guerreiro CA, Guerreiro MM, Li LM, Cendes F. – Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: a prospective study. **Seizure** 2006, 15(1):35-40.

O HIPOCAMPO NORMAL E PATOLÓGICO

ALEXANDRE VALOTTA DA SILVA

O HIPOCAMPO NORMAL

O hipocampo é essencialmente uma faixa curva de córtex filogeneticamente primitivo ("arquicórtex"), de aproximadamente quatro centímetros de comprimento, localizada na porção medial do lobo temporal. Ele estende-se por todo o comprimento do soalho do corno inferior (ou temporal) do ventrículo lateral, sendo dividido no sentido ântero-posterior em três porções: cabeça, corpo e cauda. A extremidade anterior da cabeça do hipocampo é dilatada e apresenta sulcos rasos com elevações dando a aparência de pé - o assim chamado "pé do hipocampo", enquanto a extremidade posterior da cauda do hipocampo continua-se com o fórnix. Medial e inferiormente, o hipocampo é contíguo ao subículo, o pré-subículo e o para-subículo, repousando sobre o córtex entorrinal e giro parahipocampal (Brodal 1997). O termo "hipocampo" é comumente utilizado para descrever conjuntamente duas regiões interligadas: o giro denteado e o hipocampo propriamente dito ("Corno de Amon"; CA). Ambos possuem uma organização interna trilaminada, composta por dois tipos de células principais: as células granulares do giro denteado e as células piramidais do Corno de Amon, sendo estas divididas nos setores de CA1, CA2 e CA3. Cada uma dessas regiões mantém um padrão organizado de conexões intrínsecas e extrínsecas, sendo que a principal aferência para o hipocampo origina-se no córtex entorrinal. As fibras que deixam o córtex entorrinal (CE) em direção ao hipocampo constituem a chamada "via perforante" e inervam os dendritos das células granulares na região da camada molecular do giro denteado (GD). Os axônios das células granulares ("fibras musgosas") projetam-se para as células piramidais da região de CA3, que por sua vez emitem fibras

para a região de CA1, constituindo a chamada "via colateral de Schaffer". De CA1, as fibras projetam-se para o complexo subicular e então para as camadas profundas do córtex entorrinal. O circuito CE-GD-CA3-CA1 é tradicionalmente denominado "via tri-sináptica" e utiliza o glutamato como principal neurotransmissor.

O HIPOCAMPO PATOLÓGICO

O hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial apresenta um padrão estereotipado de lesão caracterizado por perda neuronal nos subcampos CA1, CA3 e hilo do giro denteado, com preservação de CA2, além de perda e dispersão das células granulares do giro denteado. Uma outra característica importante desse padrão é a intensa astrogliose fibrilar, que confere um aspecto esclerótico ao hipocampo. Esse conjunto de características foi primeiramente descrito por Sommer (1880) e, desde então, é chamado "esclerose do Corno de Amon" ou

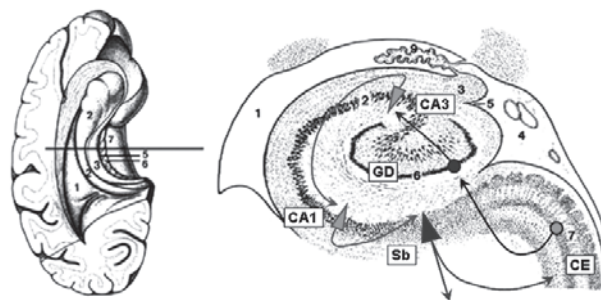


Figura 1. Desenho ilustrativo da formação hipocampal. À direita, dessecção das estruturas mesiais do lobo temporal. À esquerda, corte coronal na altura do corpo do hipocampo. Legenda: 1-ventrículo lateral; 2-hipocampo ou corno de Amon (CA); 3-fímbria; 4-sulco hipocampal; 5-sulco fimbrio-denteado; 6-giro denteado (GD); 7-córtex entorrinal (CE); subículo (Sb).

"esclerose hipocampal". A perda celular hipocampal é encontrada em 60-70% dos espécimes cirúrgicos obtidos de pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de epilepsia refratária (Babb et al. 1991) e envolve subpopulações específicas de neurônios excitatórios e inibitórios. Os neurônios principais de CA1 e do hilo do giro denteado são intensamente afetados na maioria dos pacientes, enquanto as células de CA2 e da camada granular permanecem mais preservadas. A perda neuronal pode ser ainda observada em interneurônios hilares que expressam somatostatina, neuropeptídeo Y e parvalbumina (de Lanerolle et al., 1989; Robbins et al., 1991; Mathern et al., 1995; Zhu et al., 1997). Além da perda neuronal seletiva, alterações da organização interna do giro denteado, particularmente a dispersão das células granulares e a reorganização axonal, constituem um achado freqüentemente associado à esclerose hipocampal.

A dispersão das células granulares foi primeiramente descrita por Houser (1990), que observou essa alteração em 11/15 pacientes com epilepsia refratária. Mais recentemente, Blumcke e colaboradores estudaram 251 espécimes de esclerose hipocampal e observaram essa alteração em 40% dos casos, sendo que houve uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de dispersão e a intensidade da perda celular hipocampal (Blumcke et al. 2002). Vários estudos demonstraram que a dispersão das células granulares está associada um início precoce das crises ou à ocorrência de status epilepticus no início da doença (Sagar and Oxbury, 1987; Houser et al., 1992; Lurton et al., 1998). Entretanto, alguns autores não observaram relação entre a densidade da camada granular e o início das crises (Mathern et al., 1997c, Blumcke et al., 2002). Curiosamente, Harding e Thom observaram dispersão das células granulares, na ausência de esclerose hipocampal, associada a malformações difusas do córtex cerebral, sugerindo uma possível origem malformativa dessa alteração (Harding and Thom, 2001). Além disso, alguns autores têm observado uma duplicação da camada granular, associada ou não à dispersão das células granulares, em casos de epilepsia refratária (Blumcke et al. 2002; Jutila et al. 2001; Rougier et al. 2003; Silva et al. 2006).

A perda celular hipocampal está intimamente relacionada à reorganização axonal no giro denteado. Os axônios das células granulares do

giro denteado ("fibras musgosas") podem ser facilmente identificados através da técnica de neo-Timm, que marca fibras ricas em zinco. Essas fibras normalmente inervam as células piramidais de CA3 e as "células musgosas" do hilo, mas na esclerose hipocampal elas projetam-se para a camada molecular interna do giro denteado, estabelecendo um circuito recorrente com as células granulares. Vários estudos têm sugerido que o brotamento axonal ("sprouting") das fibras musgosas constitui um substrato para a gênese das crises epiléticas em humanos e modelos experimentais (Babb et al., 1996a; Mathern et al., 1996a; Mathern et al., 1996b; Mathern et al., 1997), entretanto outras fibras além das musgosas também exibem reorganização em tecido epileptogênico (Babb et al., 1992; Mikkonen et al., 1998).

O remodelamento dos circuitos hipocampais em pacientes com epilepsia refratária inclui ainda alterações da citoarquitetura neuronal, incluindo modificações dendríticas e somais. O número de espinhos dendríticos está reduzido na esclerose hipocampal em humanos e modelos experimentais (Babb and Brown, 1986; Isokawa, 1998). O padrão de ramificação dendrítica também está alterado. Spigelman e colaboradores (1998) observaram que 6-15% das células granulares coradas com a técnica de Golgi apresentaram dendritos basais invadindo o hilo do giro denteado em hipocampos de animais epiléticos. Achados semelhantes foram observados em hipocampos humanos por Von Campe and colleagues (Von Campe et al., 1997). Outros autores observaram ainda alterações evidentes na morfologia dendrítica dos neurônios de CA1 e do hilo do giro denteado (Blumcke et al., 1999; Wittner et al., 2002; Arellano et al., 2004; Silva et al., 2006). A morfologia dos interneurônios que expressam proteínas ligantes de cálcio parece estar particularmente alterada. Wittner e colaboradores observaram que os dendritos lisos com disposição radial das células que expressam calbindina desaparecem e são substituídos por dendritos espinhosos curvos e distorcidos (Wittner et al., 2002). Arellano e colaboradores recentemente descreveram alterações em uma outra subpopulação de interneurônios, as células em candelabro (Arellano et al., 2004). Esses interneurônios expressam outro tipo de proteína ligante de cálcio - a parvalbumina - e inervam a região do cone axonal das células granulares, exercendo um

importante papel inibitório. Finalmente, o remodelamento neuronal pode ainda incluir modificações do corpo celular. Thom e colaboradores (2001) descreveram neurônios de morfologia aberrante em um caso de esclerose hipocampal. Os neurônios, observados no hilo do giro denteado, apresentavam um corpo celular megálico e rico em neurofilamentos, sendo assim denominados "hipertróficos". Segundo os autores, as alterações morfológicas observadas seriam decorrentes da degeneração anterógrada que possivelmente acompanha a perda celular na esclerose hipocampal (Thom et al., 2001). Por outro lado, fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), poderiam também desempenhar um papel importante em tais "transformações" celulares (Wittner et al. 2002). O BDNF determina a diferenciação celular de subpopulações neuronais durante o desenvolvimento (Lowenstein and Arsenaut, 1996; Pappas

and Parnavellas, 1997). Uma vez que os níveis desse fator, bem como seu receptor (TrkB), estão aumentados no hipocampo após crises epiléticas (Mathern et al., 1997b; Mathern et al, 1998), é plausível considerar a hipótese de que o BDNF poderia estar envolvido nas alterações celulares observadas na esclerose hipocampal.

Recentemente, observamos neurônios megálicos com arborização dendrítica anômala, semelhantes àqueles observados nas displasias corticais ("neurônios dismórficos"), particularmente no hilo do giro denteado de hipocampos escleróticos. Tais neurônios apresentaram corpos celulares significativamente maiores que os neurônios normais da mesma região e os mesmos neurônios apresentam ainda uma arborização dendrítica anômala, caracterizada por segmentos mais abundantes, mais longos e mais tortuosos, quando comparados aos dendritos das células normais (Silva et al., 2006).

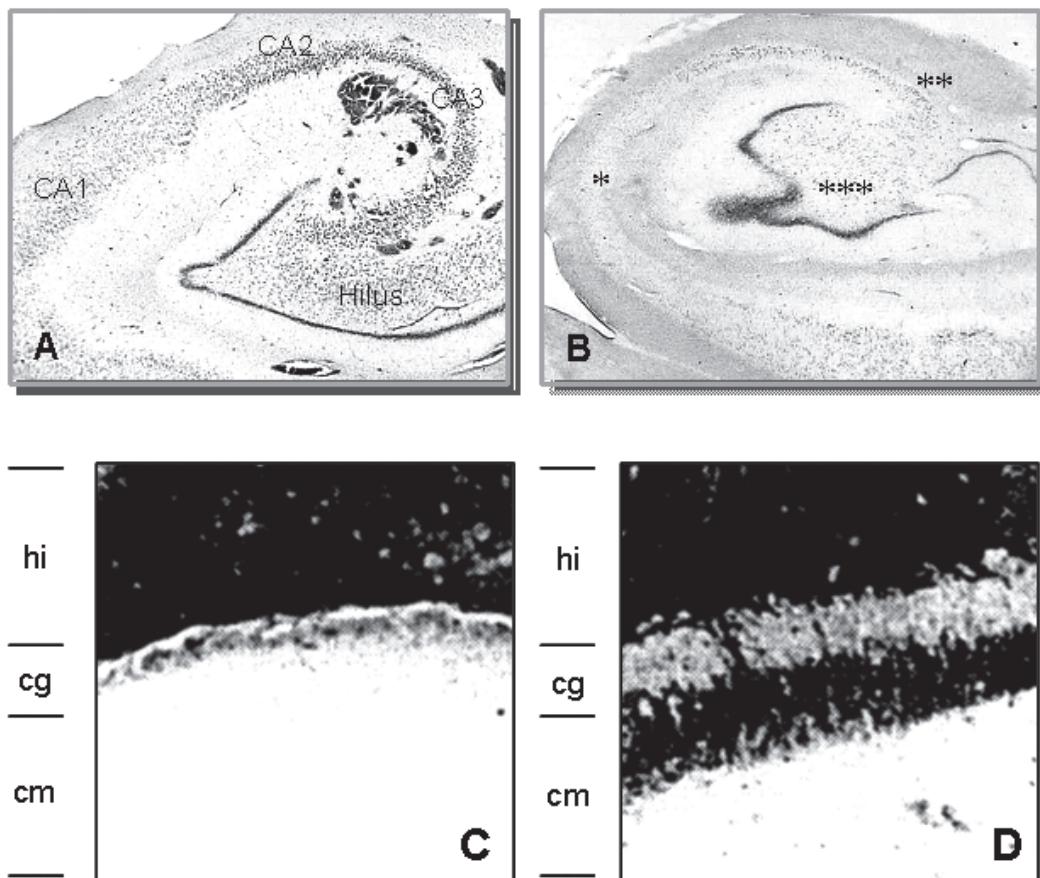


Figura 2. Achados histopatológicos na esclerose hipocampal. À direita (A-C), imagens de um hipocampo normal. À esquerda (B-D), imagens de um hipocampo esclerótico. Os quadros C e D mostram as camadas do giro denteado com a marcação de neo-Timm. Note a perda neuronal em B (estrelas) e a marcação da camada molecular (sprouting) em D. Legenda: hi-bilo; cg-camada granular; cm-camada molecular.

REFERÊNCIAS

1. Arellano JI, Munoz A, Ballesteros-Yanez I, Sola RG, DeFelipe J. Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain* (2004), 127, 45-64.
2. Babb T, Brown WJ. Neuronal, dendritic, and vascular profiles of human temporal lobe epilepsy correlated with cellular physiology in vivo. *Adv Neurol* 44:949-966, 1986.
3. Babb, T.L., Pretorius, J.K., Kupfer, W.R., Mathern, G.W., Grandall, P.H., Levesque, M.F., 1992. Aberrant synaptic reorganization in human epileptic hippocampus: evidence for feedforward excitation. *Dendron* 1, 7-25.
4. Babb TL, Mathern GW, Leite JP, Pretorius JK, Yeoman KM, Kuhlman PA. Glutamate AMPA receptors in the fascia dentata of human and kainate rat hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res* 26: 193-205, 1996a.
5. Babb TL (1991). Research on the anatomy and pathology of epileptic tissue. In Luders H (ed) *Epilepsy surgery*. Raven Press, New York, 719-727.
6. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12: 199-211.
7. Blumcke I, Zusratter W, Schewe JC, Suter B, Lie AA, Riederer BM, Meyer B, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD. Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol*. 1999;414(4):437-53.
8. Brodal A. *Anatomia neurológica com correlações clínicas*. São Paulo: Roca, 1979.
9. de Lanerolle, N.C., Kim, J.H., Robbins, R.J., Spencer, D.D., 1989. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 495, 387-395.
10. Harding B, Thom M (2001) Bilateral hippocampal granule cell dispersion: autopsy study of 3 infants. *Neuropathol Appl Neurobiol* 27:245-251.
11. Houser CR, Swartz BE, Walsh GO, Delgado- Escueta AV (1992) Granule cell disorganization in the dentate gyrus: possible alterations of neuronal migration in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 9:41-48.
12. Isokawa M. Remodeling dendritic spines in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett* 258:73-76, 1998.
13. Jutila L, Immonen A, Partanen K, Partanen J, Mervaala E, Ylinen A, Alafuzoff I, Paljarvi L, Karkola K, Vapalahti M, Pitkanen A. Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe. *Adv Tech Stand Neurosug* 27:3-22, 2001.
14. Lowenstein, D.H., Arsenault, L., 1996. The effects of growth factors on the survival and differentiation of cultured dentate gyrus neurons. *J. Neurosci.* 16, 1759-1769.
15. Lurton D, El Bahh, Sundstrom L, Rougier A. Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. *J Neurol Sci* 154:133-136, 1998.
16. Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL. Hippocampal Sclerosis. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J. Jr and Pedley T.A. (eds.), Lippincott Raven, New York, Volume 1: 133-156, 1998.
17. Mathern GW, Babb TL, Pretorius J K et al. The pathophysiological relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 21:133-147, 1995.
18. Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius JK, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res* 26: 151-161, 1996a.
19. Mathern GW, Leite JP, Babb TL, Pretorius JK, Kuhlman PA, Mendoza D, Fried I, Sakamoto AC, Assirati JA, Adelson PD, Peacock WJ. Aberrant hippocampal mossy fiber sprouting correlates with greater NMDAR2 receptor staining. *Neuroreport* 7: 1029-1035, 1996b.
20. Mathern GW, Bertram EH, Babb TL, Pretorius JK, Kuhlman PA, Spradlin S, Mendoza D. In contrast to kindled seizures, the frequency of spontaneous epilepsy in the limbic status model correlates with greater aberrant fascia dentata excitatory and inhibitory axon sprouting, and increased staining for N-methyl-D-aspartate, AMPA and GABA(A) receptors. *Neuroscience* 77: 1003-1019, 1997.
21. Mathern, G.W., Babb, T.L., Micevych, P.E., Blanco, C.E., Pretorius, J.K., 1997b. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. *Mol. Chem. Neuropathol.* 30, 53-76.
22. Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK (1997c) Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:199-212.
23. Mikkonen M, Soininen H, Kalviainen R, Ylinen A, Vapalahti M, Paljarvi L, Pitkanen A. Remodeling of neuronal circuitries in human temporal lobe epilepsy: increased expression of highly polysialylated neuronal cell adhesion molecule in the hippocampus and the entorhinal cortex. *Ann Neurol* 44:923-934, 1998.
24. Pappas, I.S., Parnavelas, J.G., 1997. Neurotrophins and basic fibroblast growth factor induce the differentiation of calbindin-containing neurons in the cerebral cortex. *Exp. Neurol.* 144, 302-314.
25. Robbins, R.J., Brines, M.L., Kim, J.H., Adrian, T., de Lanerolle, N.C., Welsh, S., Spencer, D.D., 1991. A selective loss of somatostatin in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 29, 325-332.
26. Rougier A, Brana C, Arthaud S, Le Gal La Salle G. Épilepsie temporale et dédoublement complet de la couche des cellules granulaires du gyrus denté. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159(5): 568-570.
27. Sagar HJ, Oxbury JM (1987) Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 22:334-340.
28. Silva AV, Houzel JC, Yacubian EMT, et al. Dysmorphic neurons in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain Research* 1072: 200-207, 2006.
29. Sommer W. Erkrankung des ammonshorns als etiologisches moment der epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 10:631-675, 1880.
30. Thom M, Sisodyia S, Harkness W, Scaravilli S. Microdysgenesis in temporal lobe epilepsy. A quantitative and immunohistochemical study of white matter neurons. *Brain* 124:2299-2309, 2001.
31. von Campe G, Spencer DD, de Lanerolle NC. Morphology of dentate granule cells in the human epileptogenic hippocampus. *Hippocampus*. 1997;7(5):472-88.
32. Wittner L, Eross L, Szabo Z, Toth Sz, Czirjak S, Halasz P, Freund TF, Magloczky Zs. Synaptic reorganization of calbindin-positive neurons in The human hippocampal ca1 region in Temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 115(3):961-978, 2002.
33. Zhu, Z.Q., Armstrong, D.L., Hamilton, W.J., Grossman, R.G., 1997. Disproportionate loss of CA4 parvalbumin-immunoreactive interneurons in patients with Ammon's horn sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56, 988-998.

IMAGEM ESTRUTURAL DAS EPILEPSIAS LÍMBICAS

HENRIQUE CARRETE JÚNIOR

A ressonância magnética (RM) tem sido aplicada na investigação de epilepsia há cerca de 20 anos. Este método tem o importante papel de identificar anormalidades estruturais que estejam por trás das crises epilépticas. Sua superioridade sobre a tomografia computadorizada em termos de sensibilidade e especificidade na identificação de tais anormalidades, tanto em adultos como crianças, está claramente estabelecida¹⁻⁴.

Antes da era da RM, diversos achados radiológicos foram descritos para o diagnóstico de esclerose hipocampal, no entanto não eram suficientemente confiáveis para fins de proposta de uma intervenção cirúrgica. Como exemplo, a presença de dilatação isolada do corno temporal do ventrículo lateral, detectada pela tomografia computadorizada ou mesmo antes, por pneumoencefalografia, apesar de um achado comum não constituía um indicador confiável de esclerose hipocampal uma vez que ocasionalmente era observado no lado contralateral à esclerose hipocampal comprovada em estudo anatomopatológico. Além disso, há consenso de que as dimensões dos cornos temporais são variáveis em indivíduos normais e a assimetria pode constituir apenas uma variação anatômica.

As anormalidades identificadas pela RM mais comuns são: esclerose mesial temporal (EMT), malformações de desenvolvimento cortical (MDC), malformações vasculares, tumores e lesões corticais adquiridas⁵. Entre os benefícios

do método estão a identificação de pacientes candidatos a tratamento cirúrgico e a elucidação da base estrutural da epilepsia que era previamente vista como sendo criptogênica⁵.

Para se produzir imagens de RM com máxima qualidade do hipocampo e demais estruturas do lobo temporal há necessidade de escolha apropriada do plano de orientação de corte e das seqüências para a visualização da sua anatomia e eventuais anormalidades de sinal. Por exemplo, o uso de seqüência inversão-recuperação (IR) favorece a avaliação da anatomia do cérebro com muitos detalhes, pois proporciona excelente resolução espacial e de contraste. Outra seqüência apropriada na investigação de epilepsia do lobo temporal, neste caso para avaliação de anormalidade de sinal do tecido, é a seqüência FLAIR, ou *fluid-attenuated inversion-recovery*, que pela sua característica de forte ponderação em T2 e atenuação do sinal do líquido céfalo-raquidiano (LCR), melhora a detecção de aumento de sinal anormal do tecido, sobretudo próximo a superfícies em contato com o LCR, por exemplo em lesão cortical ou periventricular. O uso de seqüências tridimensionais (3D) contribui não apenas para estudos quantitativos (ex: volume hipocampal) mas também na investigação de anormalidades estruturais mais sutis, como a displasia cortical, a partir de reformatações lineares e curvilíneas. Tais seqüências tridimensionais também são importantes no planejamento cirúrgico, principalmente em casos de lesões próxi-

mas a áreas eloqüentes, e necessárias para realização de cirurgias navegadas (neuronavegação).

Na seqüência, para cada condição patológica associada às epilepsias límbicas enfatizaremos a contribuição da imagem estrutural, sobretudo por RM.

ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL

A patologia que mais comumente está associada à epilepsia límbica é a esclerose mesial temporal^{6,7}. Para a detecção de EMT em pacientes com epilepsia límbica a RM é altamente sensível e específica, considerada padrão ouro para o diagnóstico *in vivo*, embora ela ainda possa falhar em casos de doença discreta e posteriormente diagnosticada por exame histopatológico⁸.

As principais anormalidades detectadas pela RM são hipersinal em seqüência ponderada em T2 e atrofia do hipocampo⁹⁻¹³. Estes achados ocorrem na grande maioria dos pacientes operados e com comprovação anatomopatológica de EMT.

Está bem estabelecido que o volume hipocampal reflete a contagem de células neuronais. Estudos quantitativos por RM de achados anatomopatológicos em pacientes com ELT demonstram haver correlação significativa entre as medidas do hipocampo e a densidade neuronal nos subcampos do hipocampo¹⁴⁻¹⁵. Já a correlação entre o aumento do sinal do hipocampo em T2 e FLAIR é ainda controversa. Diehl et al¹⁶ estudando pacientes com ELT submetidos à cirurgia, com EH comprovada na patologia, observaram haver perda celular hipocampal média de 66% nos casos em que havia hipersinal contra 33% nos pacientes que não apresentavam hipersinal hipocampal em FLAIR. Por outro lado, Briellmann et al¹⁷, também em estudo que correlaciona RM com achados anatomopatológicos da EH em pacientes operados por ELT, sugerem que o aumento do sinal em T2 no hipocampo seja influenciado principalmente pela gliose no giro dentado.

Outro achado freqüente de RM é a perda da arquitetura interna do hipocampo, especialmente bem observado em seqüências inversão-recuperação¹⁸. A estrutura interna morfológicamente normal do hipocampo é produzida pelo alveus, pela camada celular molecular do giro dentado, e pela camada de células piramidais do corno de Ammon. Na EMT, a perda desta estrutura interna normal é uma conseqüência da perda de células neuronais e a substituição de camadas

anatômicas normais com tecido gliótico¹⁹. São ainda descritos outros achados à RM: perda das digitações da cabeça do hipocampo²⁰, dilatação do corno temporal do ventrículo lateral^{4,21}, atrofia da substância branca do giro parahipocampal¹¹, atrofia do fórnix²² e do corpo mamilar²³ (Fig. 1). Alteração do sinal da substância branca da região temporal anterior e atrofia temporal neocortical também podem ser observados associados à EMT^{21,24-26}.

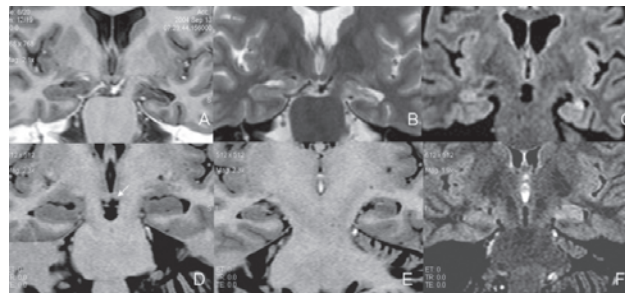


Fig. 1. RM de dois pacientes diferentes, ambos com EMT esquerda. Paciente 1 (A à C). Seqüências coronais pelas técnicas inversão-recuperação (IR) ponderada em T1 (A), fast spin-echo ponderada em T2 (B) e FLAIR (C). Observar acentuada atrofia do hipocampo esquerdo, com hipossinal em T1 (A) e hipersinal em T2 (B) e FLAIR (C). Paciente 2 (D à F). Seqüências coronais IR, no nível da cabeça (D) e corpo (E) do hipocampo, demonstrando perda das digitações da cabeça e da arquitetura interna do hipocampo esquerdo, sem atrofia significativa. Observe em D atrofia do corpo mamilar esquerdo (seta). F: Seqüência coronal FLAIR no nível do corpo do hipocampo, demonstrando hipersinal do lado esquerdo.

MALFORMAÇÕES DO DESENVOLVIMENTO CORTICAL

As malformações do desenvolvimento cortical passaram recentemente a constituir um grupo mais significativo de anormalidades associadas à epilepsia e isso se deve a utilização e, sobretudo, a evolução tecnológica dos equipamentos e das seqüências de ressonância magnética. Antes da era da RM, as MDC somavam cerca de 2% das causas de epilepsia e nesta nova era representam entre 4% e 25% em adultos e entre 10% e 50% em séries pediátricas de RM²⁷⁻³⁰. Sobre este termo, estão incluídas diversas condições patológicas que resultam de um distúrbio no desenvolvimento cortical normal. Estas malformações se manifestam geralmente durante a infância. Neste capítulo, abordaremos a displasia cortical focal.

A displasia cortical focal, também denominada displasia cortical focal com células em balão de Taylor ou displasia cortical focal tipo II, está classificada no primeiro grupo das MDC decorrentes de uma proliferação neuronal e glial anormal³¹. O achado de RM é de lesão cortical hiperintensa nas seqüências T2, com espessamento cortical frequentemente associado e bandas radiais que se estendem em direção ao ventrículo. Este achado é similar ao observado na lesão cortical por esclerose tuberosa. Porém, diferentemente da esclerose tuberosa, não há multiplicidade de lesões corticais, nódulos subependimários, nem manifestações sistêmicas na displasia cortical focal. Devido ao hipersinal em T2 observado na displasia cortical focal, a lesão pode mimetizar um tumor. A presença de espessamento cortical e de bandas radiais favorece o diagnóstico de displasia cortical. O emprego de outras técnicas de RM, como a espectroscopia de prótons pode também contribuir no diagnóstico diferencial. As lesões podem ainda manifestar-se por discreto espessamento cortical, sulcação anormal e perda da definição da junção córtico-subcortical³². Não raro, a displasia cortical focal pode se apresentar apenas como espessamento cortical, sem modificação do sinal de RM, o que pode tornar ainda mais difícil a sua detecção. Sequências volumétricas e reformações constituem importantes ferramentas na busca destas anormalidades estruturais mais discretas.

A MDC também pode estar associada a forma e posicionamento atípicos do hipocampo e isto tem sido descrito em lisencefalia, agenesia do corpo caloso e em alguns casos de pacientes com heteropia nodular. Também, na literatura recente, há diversas especulações e evidências crescentes de que anormalidades do desenvolvimento hipocampal aumentam a suscetibilidade para epilepsia e perda neuronal, podendo facilitar o desenvolvimento de esclerose hipocampal em pacientes com ELT. No entanto, alterações na forma e posicionamento do hipocampo também são observados em indivíduos sãos, embora sejam mais prevalentes em pacientes com epilepsia³³ (Fig. 2).

NEOPLASIAS, MALFORMAÇÕES VASCULARES E OUTRAS CONDIÇÕES RESPONSÁVEIS POR ELT

A imagem por RM é altamente sensível na detecção de neoplasias do SNC³⁴. O principal objetivo desta investigação é identificar a possível

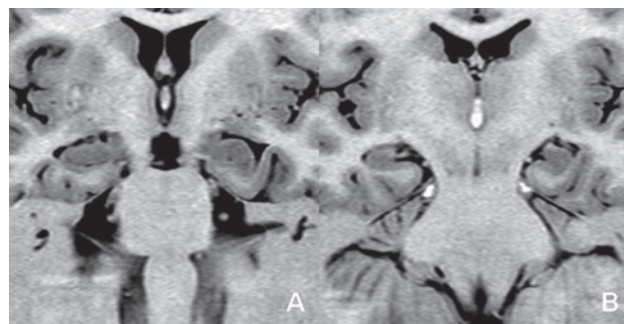


Fig. 2. Paciente com ELT e alteração da forma e posicionamento do hipocampo esquerdo. Seqüências coronais pela técnica inversão-recuperação (IR) ponderada em T1 demonstram aspecto arredondado da cabeça (A) e corpo (B) do hipocampo esquerdo, que apresenta ainda posição mais medial que o hipocampo direito. Observar ainda sulco colateral esquerdo profundo.

lesão epileptogênica e diferenciá-la sempre que possível de outras causas não tumorais de epilepsia. Ao contrário da sensibilidade, a especificidade da RM quanto ao tipo histológico da neoplasia não é elevada.

Uma manifestação importante das neoplasias é a presença de efeito de massa, no entanto, muitas das lesões neoplásicas associadas à ELT são indolentes, ou seja, de crescimento lento, e prescindem de edema perilesional e mesmo de efeito expansivo significativo. Quanto ao sinal, a grande maioria nas neoplasias se manifesta por hipossinal em T1 e hipersinal em T2. A impregnação pelo contraste paramagnético é variável, assim como a presença de calcificação. Entre os tumores indolentes mais frequentemente associados a quadros de epilepsia do lobo temporal temos o ganglioglioma, o tumor neuroepitelial disembríoblastico (DNET), e o astrocitoma de baixo grau.

Os gangliogliomas, classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como grau I, são neoplasias compostas de elementos neurais e gliais, afetando principalmente crianças e adultos jovens. O principal lobo acometido é o temporal³⁵. O aspecto de imagem por RM é de lesão sólida ou parcialmente cística, com efeito expansivo. O sinal é geralmente hiperintenso e heterogêneo em T2. A presença de calcificação favorece o diagnóstico de ganglioglioma, a qual poder ser detectada por seqüência de gradiente-eco ou por tomografia computadorizada. A maioria dos gangliogliomas apresenta impregnação pelo contraste (Figs. 3A e 3B).

Tumores neuroepiteliais disemбриoblásticos são também classificados como grau I pela OMS e são menos freqüentes que os gangliogliomas. Apresentam crescimento extremamente lento e geralmente são diagnosticados nas primeiras décadas da vida. Sua localização é tipicamente superficial e geralmente no lobo temporal. Costuma apresentar à RM aspecto “pseudocístico”, com hipossinal em T1 e marcado hipersinal em T2. Podem ser calcificados, porém menos frequentemente que os gangliogliomas, e geralmente não impregnam pelo contraste.

Astrocitomas de baixo grau são classificados como grau II pela OMS e representam entre 25% e 30% dos gliomas hemisféricos nos adultos³⁶. O pico de incidência dos astrocitomas supratentoriais situa-se entre 20 e 50 anos de idade³⁶. Eles se originam em qualquer parte dos hemisférios cerebrais, não havendo predileção pelo lobo temporal diferentemente dos gangliogliomas e DNET. O aspecto de imagem por RM é de uma lesão expansiva relativamente homogênea, hiperintensa em T2. Não é freqüente a existência de edema peri-lesional, o que a distingue de lesões astrocíticas mais malignas. Pequenas áreas císticas podem estar presentes de permeio à lesão e numa minoria dos casos podem ocorrer calcificações. Também diferente do ganglioglioma e do DNET é incomum o envolvimento cortical por este tumor. A impregnação pelo contraste é variável nos astrocitomas de baixo grau, mas classicamente não apresentam realce significativo.

Em relação às malformações vasculares, embora possam estar associadas à epilepsia, elas são menos freqüentes nos lobos temporais quando comparadas a outras regiões. Podem ser divididas em malformação artério-venosa (MAV), cavernoma, telangiectasia, e anomalia venosa do desenvolvimento. As MAVs e os cavernomas, diferente das demais malformações, costumam manifestar-se por convulsões.

A característica de imagem das MAVs é de estruturas vasculares dilatadas acompanhadas de um “nidus” e que podem estar associadas gliose e hemorragia prévia adjacentes. Já os cavernomas, que constituem a malformação vascular mais frequentemente associada a epilepsia refratária, apresentam um aspecto de imagem distinto da MAV, principalmente por não se caracterizar a presença de artérias ou veias nestas lesões. Seu aspecto mais comum é de uma lesão arredondada com mistura de sinal nas diversas seqüências de

RM, que traduzem produtos de degradação da hemoglobina em diferentes fases. Por exemplo, na região central da lesão a presença de metahemoglobina se traduz por hipersinal enquanto que na região periférica o depósito de hemossiderina se traduz por um halo de hipossinal que é mais marcado nas seqüências T2 gradiente-eco.

Finalmente, um grupo bastante heterogêneo de injúrias no SNC pode ser causa de epilepsia do lobo temporal. Entre elas destacamos as lesões pós-traumáticas, embora estejam mais associadas à epilepsia de origem neocortical. As contusões cerebrais envolvem os lobos temporais em aproximadamente 45% dos casos³⁸. A RM demonstra áreas de hemorragia e de gliose que envolvem tanto o córtex como a substância branca adjacente. Outras lesões que podem estar associadas à ELT e que são prontamente identificadas à RM são as relacionadas a infartos, os quais são mais freqüentes em pacientes acima de 50 anos de idade, e infecções. Em relação às infecções, a epilepsia pode resultar de processo de cicatrização glial, ou seja, pós-inflamatória. No nosso meio, a neurocisticercose é importante causa de processo inflamatório/infeccioso cerebral. Do ponto de vista de imagem, os achados estão na dependência da fase evolutiva em que se encontra o processo. A fase final da cicatrização de um granuloma pode corresponder à calcificação, sendo esta mais facilmente detectada pela TC que pela RM. Na fase vesicular da neurocisticercose, podemos identificar imagens de aspecto cístico, tanto na RM como na TC, que não apresentam edema ou impregnação pelo contraste. Na fase em que há atividade inflamatória ocorre edema e impregnação anelar das vesículas. A identificação de “scolex”, mais facilmente caracterizado na RM que na TC, exclui outras possibilidades diagnósticas (Figs. 3C e 3D).

PATOLOGIA DUPLA

Refere-se mais frequentemente a coexistência de anormalidade hipocampal e outra extra-hipocampal. A anormalidade extra-hipocampal, detectada por imagem, pode ser qualquer substrato que sozinho possa estar associado à epilepsia (Figs. 3C e 3D). A ocorrência de patologia dupla é observada em cerca de 15% das séries cirúrgicas de epilepsia³⁹ e costuma estar associada a um prognóstico cirúrgico menos favorável. A possibilidade de patologia dupla

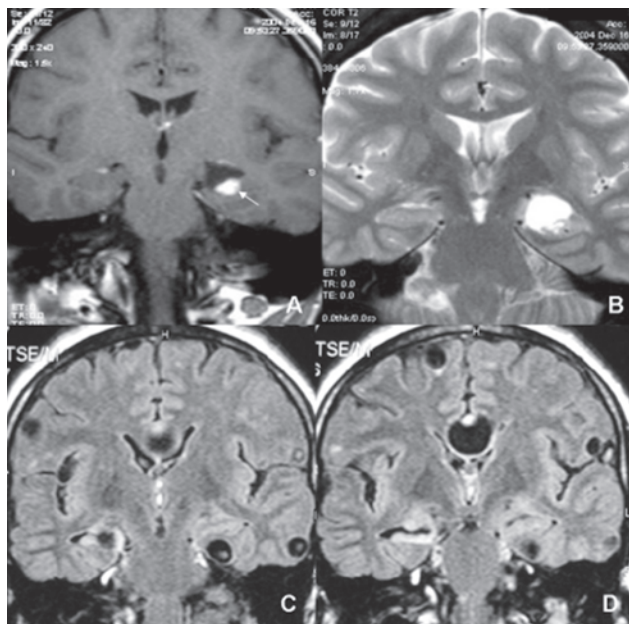


Fig. 3. Exemplos de neoplasia associada à epilepsia límbica (A e B) e de patologia dupla (C e D). A) Seqüência coronal ponderada em T1 com gadolínio. Formação sólida/cística mesial temporal esquerda. A seta demonstra marcado realce do componente sólido. B) Seqüência coronal ponderada em T2. Aspecto cístico da lesão caracterizado por hipersinal. Ganglioglioma. C e D) Seqüências coronais FLAIR. Hipocampo direito reduzido e com hipersinal, sugestivos de EMT. Múltiplas formações císticas temporais e extra-temporais, algumas com imagens puntiformes centrais (scolex), compatíveis com vesículas viáveis em paciente com neurocisticercose.

deve estar sempre no foco da análise de um exame de ressonância magnética de paciente com ELT, lembrando que a anormalidade mais frequentemente associada à EMT é a MDC.

REFERÊNCIAS:

1. Heinz ER, Heinz TR, Radtke R, Darwin R, Drayer BP, Fram E, Djang WT. Efficacy of MR vs CT in epilepsy. *Am J Roentgenol* 1989;152:347-52.
2. Froment JC, Mauguiere F, Fischer C, Revol M, Bierme T, Convers P. Magnetic resonance imaging in refractory focal epilepsy with normal CT Scans. *J Neuroradiol* 1989;16:285-91.
3. Cross JH, Jackson GD, Neville BG, Connelly A, Kirkham FJ, Boyd SG, Pitt MC, Gadian DG. Early detection of abnormalities in partial epilepsy using magnetic resonance. *Arch Dis Child* 1993;69:104-9.
4. Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, Yaghami F, Faught E, Gallagher B, Snead OC. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993;43:681-7.
5. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339-377.
6. Margerison, JH, Corsellis, JAN. Epilepsy and the temporal lobes: a clinical electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966;89:499-530.
7. Gloor, P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: H.O. Luders, ed. *Epilepsy Surgery*, New York: Raven Press, 1981:689-703.
8. Wieser HG for the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695-714.
9. Kuzniecky R, de la Sayette V, Ethier R, Melanson D, Andermann F, Berkovic S, Robitaille Y, Olivier A, Peters T, Feindel W. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1987;22:341-7.
10. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Twomey CK, Cascino JD, Hirschorn KA, Marsh WR, Zinsmeister AR, Scheithauer B. Temporal lobe seizure: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;175:423-9.
11. Bronen RA, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, Sze G, McCarthy G. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *Am J Neuroradiol* 1991;12:933-40.
12. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, Melanson D, Olivier A, Peters T, Lopes-Cendes I, Leroux G. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:719-725.
13. Lee JW, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A, MacDonald D, Evans A, Reutens DC. Morphometric analysis of the temporal lobe in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:727-36.
14. Cascino GD, Jack CR, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991;30:31-6.
15. Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, Scott TM, Inserni JA, Sass KJ, Novelly RA, Kim JH, Spencer DD. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992;31:629-37.
16. Diehl B, Najm I, Mohamed A, Wyllie E, Babb T, Ying Z, Hilbig A, Bingaman W, Luders HO, Ruggieri P. Fluid-attenuated inversion recovery: correlations of hippocampal cell densities with signal abnormalities. *Neurology* 2001;57:1029-32.
17. Briellmann RS, Kalnins RM, Berkovic SF, Jackson GD. Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy: T2-weighted signal change reflects dentate gliosis. *Neurology* 2002;58:265-71.
18. Jackson GD, Berkovic SF, Duncan JS, Connelly A. Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1993;753-62.
19. Kuzniecky RI, Jackson GD. Temporal lobe epilepsy. In: *Magnetic resonance in epilepsy*. New York: Raven Press, 1995 pp:107-182.

20. Oppenheim C, Dormont D, Biondi A, Lehericy S, Hasboun D, Clémenceau S, Baulac M, Marsault C. *Am J Neuroradiol* 1998;19:457-63.
21. Meiners LC, Gils, A, Jansen GH, Kort G, Witkamp TD, Ramos, LMP, Valk J, Debets RMC, Huffelen AC, Veelen CWM, Mali WPTM. Temporal lobe epilepsy: the various MR appearances of histologically proven mesial temporal sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1547-55.
22. Baldwin GN, Tsuruda JS, Maravilla KR, Hamill GS, Hayes CE. The fornix in patients with seizures caused by unilateral hippocampal sclerosis: detection of unilateral volume loss on MR images. *Am J Roentgenol* 1994;162:1185-9.
23. Mamourian AC, Brown DB. Asymmetric mamillary bodies: MR identification. *Am J Neuroradiol* 1993;14:1332-5.
24. Meiners LC, Witkamp TD, de Kort GAP, van Huffelen AC, van der Graaf, Y, Jansen GH, van der Grond J, van Veelen CWM. Relevance of temporal lobe white matter changes in hippocampal sclerosis. *Magnetic resonance imaging and histology. Invest Radiol* 1999;34:38-45.
25. Mitchell LA, Jackson, GD, Kalvins RM, Saling MM, Fitt GJ, Ashpole RD, Berkovic SF. Anterior temporal abnormality in temporal lobe epilepsy. A quantitative MRI and histopathologic study. *Neurology* 1999;52:327-36.
26. Choi D, Na DG, Byun HS, Suh YL, Kim SE, Ro DW, Chung GI, Hong SC, Hong, SB. White matter change in mesial temporal sclerosis: correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. *Epilepsia* 1999;40:1634-41.
27. Jackson GD. New techniques in magnetic resonance and epilepsy. *Epilepsia* 1994;35[Suppl 6]:S2-S13.
28. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in cerebral developmental malformations and epilepsy. In: Cascino GD, Jack CR Jr, eds. *Neuroimaging in epilepsy: principles & practice*. Newton, MA: Butterworth-Heinemann, 1996:51-63.
29. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesias, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995;118:629-660.
30. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998;44:740-748.
31. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996;27:59-63.
32. Chan S, Chin SS, Nordli DR, et al. Prospective magnetic resonance imaging identification of focal cortical dysplasia, including the non-balloon cell subtype. *Ann Neurol* 1998;44:749-757.
33. Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, Antel S, Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain* 2005;128:2442-2452.
34. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, et al. MR characteristics of neoplasms and vascular malformations associated with epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1153-1162.
35. Castlillo M, Davis PC, Takei Y, et al. Intracranial ganglioglioma: MR imaging, CT, and clinical findings in 18 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:109-114.
36. Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of tumors of the nervous system*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.
37. Burger PC, Vogel FS, Green SB, et al. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56:1106-1111.
38. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: review of distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:10-110.
39. Cendes F, Cook MJ, Watson C, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 1995;45:2058-2064.

EPILEPSIAS DO CÓRTEX CEREBRAL POSTERIOR

VERA C TERRA-BUSTAMANTE, HÉLIO R MACHADO,
AMÉRICO C SAKAMOTO

RESUMO

Objetivos: Analisar os dados de investigação clínico-cirúrgica dos pacientes que foram referidos para o tratamento cirúrgico num centro de referência neste tratamento no Brasil, comparando as diferenças entre os outros países, bem como as diferenças existentes aos pacientes submetidos à cirurgia e os que ainda encontravam em tratamento clínico, quando deste estudo.

Conclusões: O tratamento cirúrgico foi efetivo para o tratamento das epilepsias do córtex posterior fármaco-resistentes. Os pacientes que tinham uma alta frequência de crises ou aqueles com anormalidades na RM tiveram maior chance de serem submetidos à cirurgia mais precoce. As etiologias não diferiram entre o Brasil e os países desenvolvidos. Quando consideramos as variáveis pré-operatórias, um início recente da epilepsia foi a única variável independente que pode predizer o bom resultado cirúrgico.

INTRODUÇÃO

O córtex posterior é formado pelos lobos parietal e occipital, podendo ainda envolver a porção posterior do lobo temporal. Esta região caracteriza-se por diversas funções em pacientes normais, incluindo a visão primária e associativa, áreas de memória e linguagem (quando considerado o hemisfério dominante), áreas de integração no lobo parietal, além do córtex sensitivo. A percepção espacial comandada pelo lobo parietal depende ainda de extensas conexões com os lobos frontais e occipitais. Pacientes com epilepsia exclusivamente originada no lobo parietal são mais raramente descritas na literatura, sendo mais comum o envolvimento de todo o quadrante posterior. Embora a abor-

dagem cirúrgica no lobo occipital seja mais preocupante pelo risco de déficit visual, ressecções no lobo parietal também podem levar a seqüelas clínicas.

LOBO PARIETAL

Os lobos parietais são os responsáveis pelas funções de mais difícil caracterização e relato por pacientes. O lobo parietal é funcionalmente dividido em lóbulo parietal superior e inferior. O lóbulo parietal superior é representado pelo córtex sensitivo, apresentando ainda conexões com áreas visuais. Lesões desta região podem levar a ataxia, dismetria, pobreza de movimentos, anestesia, arreflexia e hipotonia, além da redução discreta da força muscular e dificuldade para

reconhecer objetos, materiais e texturas (astereo-gnosia). Redução da sensibilidade proprioceptiva pode ainda estar presente.

O lobo parietal inferior é responsável pela capacidade de execução de funções motoras pelas mãos e a sua lesão levaria a uma apraxia e agnosia tátil. Esta região conecta-se ainda com áreas específicas da área motora, permitindo a complexa coordenação entre os movimentos corporais. Lesões parietais do hemisfério dominante podem ainda levar a agrafia, acalculia, agnosia dos dedos das mãos e distúrbios na coordenação direita-esquerda. Lesões no hemisfério não dominante levariam a uma apraxia construtiva (formação de figuras bi e tridimensionais).

LOBO OCCIPITAL

Os lobos occipitais estão relacionados com áreas visuais primárias e associativas. Conexões com as áreas visuais frontais, lobos temporais e parietais permitem ainda a percepção e a interpretação visual, além de contribuir com a movimentação ocular.

SEMIOLOGIA CLÍNICA

As epilepsias que envolvem o córtex posterior podem ser divididas em epilepsias de evolução benigna e refratárias. As principais síndromes epiléticas de evolução benigna são a Epilepsia Benigna da Infância com paroxismos occipitais, seja na sua forma precoce (*Panayiotopoulos*) ou tardia (*Gaustaut*) e a Epilepsia Occipital Idiopática com Foto-sensibilidade. Por outro lado, as síndromes com evolução desfavorável incluem síndromes potencialmente cirúrgicas, como nas epilepsias focais sintomáticas secundárias a lesões estruturais e as síndromes sem indicação cirúrgica, como a Epilepsia do lobo occipital associada à doença celíaca, doença de Lafora, encefalopatia mitocondrial e hiperglicemia.

As síndromes epiléticas refratárias originadas no córtex posterior representam 6 a 12% das epilepsias com indicação de tratamento cirúrgico, dependendo do autor considerado, havendo predomínio das crises originadas no lobo occipital (Kuttsy *et al.*, 1999 e Rossi *et al.*, 1999). Clinicamente as crises do córtex posterior apresentam-se de forma pleomórfica, embora as auras possam ser bastante sugestivas do envolvimento desta região. Assim, as crises comumente são iniciadas por fenômenos relacionados ao lobo envolvido (Dalmagro *et al.*, 2005).

CRISES DO LOBO PARIETAL

As crises do lobo parietal têm como principal sintoma os fenômenos sensitivos que podem envolver desde a face até o membro inferior na sua porção mais distal. Estas crises podem ser originadas no giro pós-central, na borda parietal da fissura sylviana ou na região parietal posterior e frequentemente as crises evoluem para generalização secundária com ou sem marcha jacksoniana (Martin, 1985).

Outros sintomas observados em crises originadas nos lobos occipitais são:

- Disestesias: envolvem especialmente os membros superiores e a região genital. Estas sensações podem corresponder a sintomas parestésicos dolorosos, com alterações da sensibilidade térmica de frio ou calor (Young & Blume, 1983; Sveinbjornsdottir, *et al.* 1993).
- Crises com sintomas sexuais.
- Apraxia ideomotora caracterizada pela dificuldade ou incapacidade de mobilizar uma região do corpo sem que seja identificado déficit motor (Sveinbjornsdottir, *et al.*, 1993).
- Distúrbio da imagem corporal. Estes distúrbios podem envolver alucinações visuais, distorção da forma corporal, asomatognosia unilateral ou a sensação da presença de um membro extra (Sveinbjornsdottir, *et al.* 1993).
- Anosognosia ictal, apraxia, acalculia, alexia, afemia e estado confusional (Grand'Maison *et al.*, 1989; Matsuoka *et al.*, 1986; Williamson *et al.*, 1985).
- Alucinações gustativas: (Hausser-Hauw & Bancaud, 1987).
- Sintomas vertiginosos sem nistagmo associado (Sveinbjornsdottir *et al.*, 1983).

CRISES DO LOBO OCCIPITAL

A incidência de aura visual em pacientes com epilepsia do lobo occipital é bastante variável, oscilando entre 8% e 72% (Salanova *et al.*, 1992; Aykur-Bingol. *et al.*, 1998). Os principais sintomas visuais são as alucinações visuais elementares ou complexas; ilusões visuais simples ou complexas; amaurose; sensação de movimento ocular; crises com nistagmo; tremor palpebral rápido (Barry *et al.*, 1985; Williamson *et al.*, 1986; Williamson *et al.*, 1987; Furman *et al.*, 1990; Taylor *et al.*, 2003).

EVOLUÇÃO CRÍTICA

Após o sintoma inicial, as crises originadas no córtex posterior apresentam um comportamento também variável, podendo evoluir com crises parciais complexas, crises tônicas ou clônicas, crises do tipo espasmos, focais motoras, versivas ou secundariamente generalizadas, além de crises de difícil classificação podendo simular um quadro de epilepsia generalizada primária. Esta evolução variável, associada à presença de auras com sintomas complexos leva à necessidade do diagnóstico diferencial com eventos de origem não epilética, como a migrânea, os ataques isquêmicos transitórios, doenças psiquiátricas, nistagmo periódico alternante e a alucinação peduncular (Sveinbjornsdottir et al, 1983).

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

IMAGEM ESTRUTURAL E FUNCIONAL

A neuroimagem estrutural representada pela ressonância magnética de encéfalo é essencial para o diagnóstico etiológico em pacientes com epilepsias do córtex posterior, assim como nas demais síndromes epiléticas. Da mesma forma, os achados da imagem estrutural revelam os achados geralmente observados nos demais casos, sendo as mais comuns as anormalidades do desenvolvimento cortical (20 a 25% dos casos) e as encefalomalácias pós-traumáticas (25% dos casos – Blume et al, 1991; Salanova et al, 1992). Outras causas comumente observadas são as malformações vasculares, esclerose tuberosa, acidentes vasculares cerebrais, tumores, áreas de gliose, encefalopatias metabólicas ou degenerativas, Síndrome de Sturge-Weber e até a Encefalite de Rasmussen (Figuras 1 e 2). Pacientes com achados normais de neuroimagem são frequentes.

A neuroimagem funcional é representada pelo PET intercítico e o SPECT crítico que podem evidenciar anormalidades focais do metabolismo cortical e pela ressonância funcional que tem por objetivo o mapeamento funcional de áreas eloqüentes.

ACHADOS ELETRÓGRAFICOS

EEG Interictal

Alterações da atividade de base incluem alentejamento do ritmo posterior e ausência de grafoelementos normais do sono. Os paroxismos epilep-

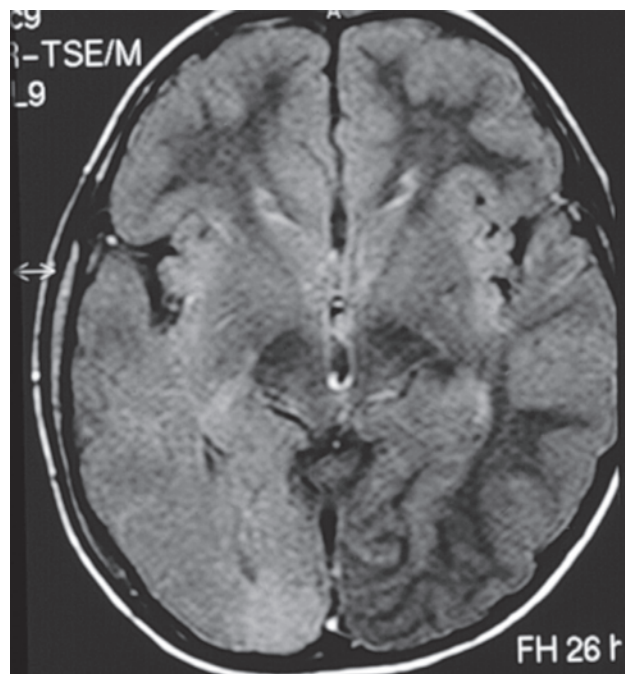


Figura 1: Imagem de ressonância magnética na seqüência FLAIR evidenciando malformação do desenvolvimento cortical envolvendo o quadrante posterior direito.

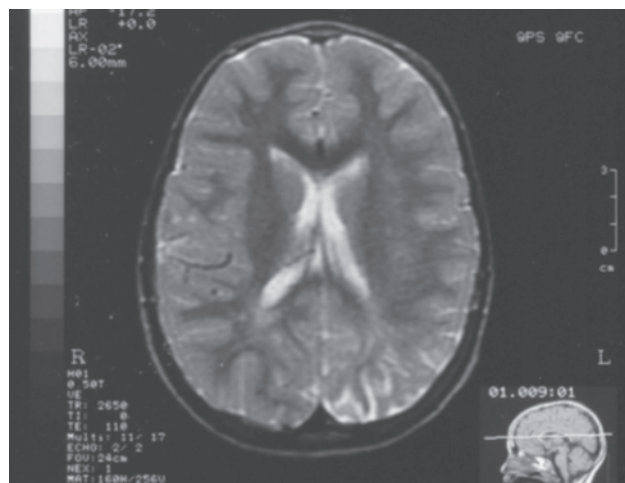


Figura 2: Imagem na seqüência T2 de paciente com Síndrome de Sturge-Weber com lesão envolvendo o quadrante posterior esquerdo.

tiformes são classicamente caracterizados por ondas agudizadas e ritmos rápidos que podem projetar-se para as regiões frontais ou para o lobo temporal (Williamson et al, 1992; Salanova et al, 1992), sendo comum a falsa lateralização (Taylor et al, 2003).

EEG Ictal

O registro ictal pode ser representado por anormalidades bastante focalizadas ou regionalizadas na região envolvida caracterizada por ritmos rápidos na faixa beta ou descargas repetitivas (Blume et al, 1991; Salanova et al, 1992), mas frequentemente tem projeção difusa, com propagação até os lobos frontais (Schwartz et al, 1990).

Em pacientes em que há discordância entre os achados eletrográficos de superfície e os demais achados da avaliação pré-cirúrgica a avaliação com eletrodos intracranianos está indicada. Esta avaliação pode ser limitada ao estudo intra-operatório, com estimulação de áreas eloqüentes (motora e linguagem) quanto necessário ou a implantação crônica de eletrodos subdurais ou profundos (Schneider et al, 1993). Os eletrodos podem ser posicionados ao redor da área suspeita, de forma unilateral ou bilateral, dependendo dos achados do EEG de superfície, sendo comum a cobertura do lobo temporal, lobo parietal e do lobo occipital, inclusive nas suas porções mesiais (Palmini et al, 1993).

PROPOSTAS CIRÚRGICAS

As cirurgias que envolvem o córtex posterior podem ser limitadas a uma lesionectomia ou corticectomia ou serem bastante extensas, com retirada de todo o quadrante, neste caso associadas ou não a calosotomia posterior (Figura 3). Os procedimentos cirúrgicos serão indicados tendo como objetivo primário a remoção de toda a área epileptogênica com o mínimo de seqüelas possíveis. A transecção subpial pode ser tentada quando a área de início ictal envolve córtex eloqüente. Cirurgias isoladas no lobo parietal são raras, e extensões da ressecção para o lobo occipital ou para a porção posterior do lobo temporal são comuns. Ampliações anteriores são mais raras, pelo envolvimento da área motora primária, sendo exceção a área motora da face que pode ser ressecada em alguns casos, levando a déficits pouco significativos (Dalmagro et al, 2005).

Em se tratando do lobo occipital, os déficits visuais devem ser considerados na avaliação pré-cirúrgica com realização de campimetria visual. Pacientes que já apresentem alterações de campo visual podem ser submetidos a ressecções mais extensas do que pacientes com campo visual normal. Da mesma forma, pacientes com indicação cirúrgica envolvendo o lobo parietal domi-

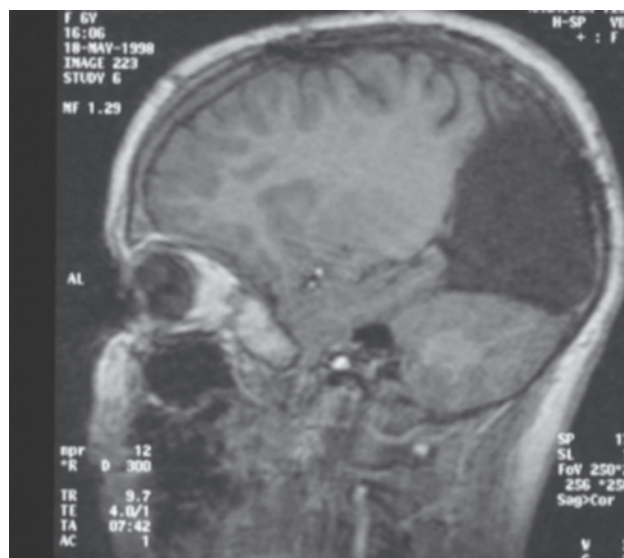


Figura 3: Ressecção parieto-occipital esquerda na mesma paciente da figura anterior.

nante devem ter a área de Wernicke preservada, a fim de evitar déficits de linguagem e o risco de seqüelas relacionadas à coordenação motora devem ser esclarecidas ao paciente e seus familiares.

PROGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Bom controle das crises após a cirurgia é observado em 70 a 90% dos pacientes com lesões identificadas pela ressonância de encéfalo. Este valor sobre queda considerável quando analisados os pacientes com ressonância de encéfalo normal ou com achados inespecíficos (Mosewich *et al*, 2000).

As complicações cirúrgicas incluem fístulas líquóricas, pneumoencéfalo, infecção na ferida operatória ou meningite pós-operatória e óbito. No entanto, as complicações mais comuns estão relacionadas à função cerebral e incluem o desenvolvimento de déficits de campo visual ou piora de déficits já existentes, quando se trata de pacientes com cirurgia no lobo occipital. Em pacientes operados no lobo parietal, sintomas mais complexos como agnosia do membro superior contralateral ao lado operado, sem perda da função motora, perda da praxia manual, entre outros pode ser observados. No entanto, estes déficits podem ser de difícil indentificação (Dalmagro et al, 2005).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aykut-Bingol C, Bronen RA, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS. Surgical outcome in occipital lobe epilepsy: implications for pathophysiology. *Ann Neurol*. 44(1):60-9, 1998.
- Barry E, Sussman NM, Bosley TM, Harner RN. Ictal blindness and status epilepticus amauroticus. *Epilepsia*. 26(6):577-84, 1985.
- Blume WT, Whiting SE, Girvin JP. Epilepsy surgery in the posterior cortex. *Ann Neurol*. 29(6):638-45, 1991.
- Dalmagro CL, Bianchin MM, Velasco TR, Alexandre V Jr, Walz R, Terra-Bustamante VC, Inuzuka LM, Wichert-Ana L, Araujo D Jr, Serafini LN, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Machado HR, Santos AC, Sakamoto AC. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. *Epilepsia*. 46(9):1442-9, 2005.
- Furman JM, Crumrine PK, Reinmuth OM. Epileptic nystagmus. *Ann Neurol*. 27(6):686-8, 1990.
- Grand'Maison F, Reiher J, Lebel ML, Rivest J. Transient anosognosia for episodic hemiparesis: a singular manifestation of TIAs and epileptic seizures. *Can J Neurol Sci*. 16(2):203-5, 1989.
- Hausser-Hauw C, Bancaud J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures. Electrophysiological, clinical and anatomical correlates. *Brain*. 110 (Pt 2):339-59, 1987.
- Kutsy RL, Farrell DF, Ojemann GA. Ictal patterns of neocortical seizures monitored with intracranial electrodes: correlation with surgical outcome. *Epilepsia*. 40(3):257-66, 1999.
- Martin JH. Anatomical substrate for somatic sensation. In: Kandel, E.R. and Schwatz, J. H. Principles of neural science, 2nd ed. New York: Elsevier 301-305, 1985.
- Matsuoka H, Okuma T, Ueno T, Saito H. Impairment of parietal cortical functions associated with episodic prolonged spike-and-wave discharges. *Epilepsia*. 27(4):432-6, 1986.
- Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, Meyer FB, Jack CR, O'Brien PC. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 41(7):843-9, 2000.
- Palmini A, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Salanova V. Occipitotemporal epilepsies: evaluation of selected patients requiring depth electrodes studies and rationale for surgical approaches. *Epilepsia*. 34(1):84-96, 1993.
- Rossi GF, Pompucci A, Colicchio G, Scerrati M. Factors of surgical outcome in tumoural epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 141(8):819-24, 1999.
- Salanova V, Andermann F, Olivier A, Rasmussen T, Quesney LF. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain*. 115 (Pt 6):1655-80, 1992.
- Schneider S, Abraham-Fuchs K, Reichenberger H, Seifert H, Hoening HE, Rohrlein G. Experience with a multichannel system for biomagnetic study. *Physiol Meas*. 14 Suppl 4A:A55-60, 1993.
- Schwartz AM, Ghatak NR. Interhemispheric cysts in association with agenesis of the corpus callosum. *Clin Neuropathol*. 9(4):177-80, 1990.
- Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*. 34(3):493-521, 1993. Review. Erratum in: *Epilepsia* 35(2):467, 1994.
- Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*. 126(Pt 4):753-69, 2003.
- Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, Novelty R, Mattson RH. Episodic aphantasia and epileptic focus in nondominant hemisphere: relieved by section of corpus callosum. *Neurology*. 35(7):1069-71, 1985.
- Williamson PD, Spencer SS. Clinical and EEG features of complex partial seizures of extratemporal origin. *Epilepsia*. 27 Suppl 2:S46-63, 1986.
- Williamson PD. Experimental models of chronic focal epilepsy: a critical review of four models. *Yale J Biol Med*. 60(3):255-72, 1987.
- Williamson PD, Boon PA, Thadani VM, Darcey TM, Spencer DD, Spencer SS, Novelty RA, Mattson RH. Parietal lobe epilepsy: diagnostic considerations and results of surgery. *Ann Neurol*. 31(2):193-201, 1992.
- Young GB, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain* 106(3): 537-554, 1983.

Agradecimento: Os autores agradecem os estudantes, médicos residentes e todo o corpo clínico do Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Apoio financeiro FAEPA.

BRIDGING ANATOMY AND NEUROPATHOLOGY IN FOCAL EPILEPSIES SECONDARY TO MALFORMATIONS OF CORTICAL DEVELOPMENT

ROBERTO SPREAFICO

Malformations of Cortical Development (MCD) are increasingly recognized as the most frequent neuropathological substrate of focal epilepsies in patients candidates for epilepsy surgery. The available imaging techniques has facilitated the in vivo diagnosis of MCD and basic research provided further informations in the understanding of different pathogenetic mechanisms. Despite these advances there is still a lack of uniform, classification for these disorders helpful in clinical practice.

The lectures and practical discussions will be addressed at reviewing critically the available classifications on cortical malformations reported in the literature based either on high resolution imaging techniques or on neuropathological post-surgical specimens. Selected electroclinical, neuroradiological and neuropathological examples

of patients operated on for intractable epilepsy secondary to MCD will be also presented.

Furthermore for those interested in neuropathology the course will provide technical aspects on the possibility and reliability to transfer basic neuroanatomical methods to human surgical specimens in order to achieve a more appropriated and refined neuropathological diagnosis of MCD. The hypothesized pathogenetic mechanisms of seizures generation underlying the different forms of MCD will be also discussed.

At the end the students should be able to correlate electroclinical and neuropathological data in order to identify the different subtypes of MCD in patients with intractable epilepsy. and to predict the possible outcome after epilepsy surgery in patients with cortical malformations.

RESUMO

Introdução: Uma considerável porcentagem de crianças com lesões hemisféricas unilaterais apresentam epilepsia intratável. Tratamento cirúrgico é indicado nestes casos, mas o bom resultado cirúrgico é dependente de uma investigação detalhada. Os dados do vídeo-EEG, em geral são correlacionados aos dados de RM. Se o EEG ictal não for concordante com os achados da RM o paciente pode ser rejeitado ao tratamento cirúrgico, entretanto, há casos com EEG ictal mostrando lateralização paradoxical.

Pacientes e Métodos: Foi realizada uma breve revisão dos dados de literatura e síndromes hemisféricas

Unitermos: Síndromes hemisféricas, hemiplegia infantil, epilepsia, EEG ictal

ABSTRACT

Introduction: A considerable percentage of children with unilateral hemispheric lesions have intractable epilepsy. Surgical treatment is a good option for these patients, but for surgical success an accurate investigation is recommended. Video-EEG findings are usually correlated with MRI. When the ictal EEG is not concordant with MRI findings the patient can be rejected for surgical treatment, however there are cases with ictal EEG showing paradoxical lateralization.

Patients and Methods: A brief review of hemispheric syndromes literature findings was done.

Key words: hemispheric syndromes, infantile hemiplegia, epilepsy, ictal EEG.

INTRODUÇÃO

Pacientes com lesões hemisféricas, em geral, apresentam epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, deficit motor e alterações cognitivas. As etiologias envolvem as malformações do desenvolvimento cortical, lesões vasculares congênitas, facomatoses ou causas adquiridas como lesões pós traumáticas ou pós infecciosas. De 10 ta 50% das crianças com hemiplegia infantil apresentam epilepsia (5,13) e em torno de 32% destas são farmacoresistentes às drogas antiepilépticas (4). Os registros eletrográficos ictal e interictal podem ser focal unilateral, multifocais, difusos e podem ainda envolver o hemisfério contralateral (2).

O tratamento cirúrgico pode oferecer boas chances para o controle das crises nos casos com epilepsia focal unilateral.(1).

A seguir, apresentamos uma breve revisão das malformações do desenvolvimento cortical, a síndrome de sturge weber e as lesões destrutivas hemisféricas.

HEMIMEGALENCEFALIA

Hemimegalencefalia é uma malformação do desenvolvimento cortical (Figura 1). É definida como anomalia do desenvolvimento cortical caracterizada por hipertrofia de todo um hemisfério cerebral ou como anomalia do desenvolvimento cortical envolvendo um hemisfério cerebral, ou

a maior parte dele, com ou sem hipertrofia. A hemimegalencefalia é associada a retardo mental, hemiparesia e crises epilépticas. Em geral a epilepsia é grave e refratária ao tratamento medicamentoso, o retardo mental e o déficit motor podem ser acentuados ou discretos. Alguns autores sugerem que o comprometimento cognitivo está relacionado às crises não controladas (11).

A malformação hemisférica pode estar associada a patologias como como nevus sebáceos de Jadassohn, hipomelanose de Ito ou síndrome de Proteus. O reconhecimento das alterações cutâneas podem facilitar o diagnóstico. Quando as crises epilépticas são refratárias o tratamento cirúrgico através da hemisferectomia funcional está indicado. Além dos exames de neuroimagem, o video-EEG está indicado para a avaliação pré-cirúrgica e em geral há boa correlação entre o prognóstico e EEG ictal unilateral (peacock). Na literatura, uma evolução pós-operatória satisfatória em termos de controle de crises varia entre 54 a 69% dos casos submetidos à cirurgia (14).

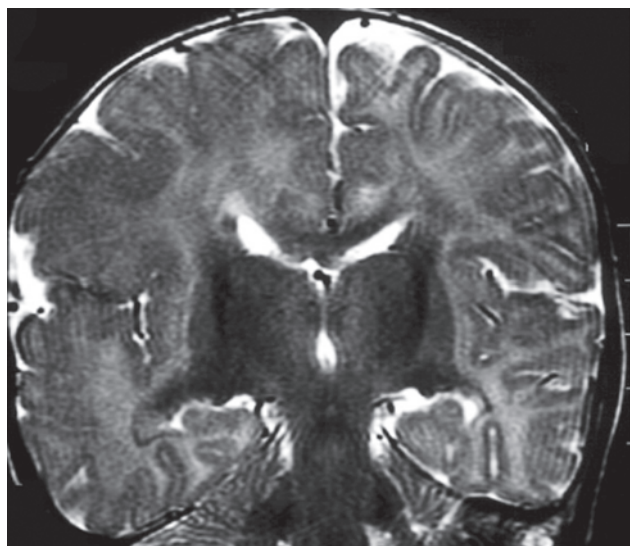


Figura 1. Masc, 1 ano e 7 meses. Crises desde 48 hs vida, Síndrome West aos 2 m. Observe o hemisfério direito, o borramento entre transição substância branca e cinzenta e aumento da espessura do córtex. Diagnóstico final: Hipomelanose de Ito.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER

A síndrome de Sturge-Weber é uma síndrome congênita. É uma facomatose mesodérmica historicamente associada à tríade de sintomas: malfor-

mação angiomatosa das leptomeninges, heman-gioma cutâneo acometendo o território da primeira divisão do nervo trigêmeo e glaucoma ipsilateral.

Durante a embriogênese, um plexo vascular se desenvolve ao redor da porção cefálica do tubo neural, acima do ectoderma destinado a transformação da pele facial, durante a sexta semana de gestação. Normalmente, este plexo regride na nona semana. Na síndrome de Sturge-Weber este plexo persiste resultando em uma angiomatose das leptomeninges, da face e frequentemente do olho ipsilateral.

Para alguns autores, o retardo mental é associado a idade de início da epilepsia, 65% das crianças podem ter atraso mental quando as crises ocorrem antes de 6 meses, 49% quando ocorrem entre os 6 meses e 2 anos e 34% entre os 2 e 4 anos (6).

Pacientes com angioma hemisférico, usualmente apresentam crises epilépticas em idade precoce e em um período 6 e 8 meses desenvolvem atrofia hemisférica e calcificação do hemisfério afetado. Na evolução, hemiparesia torna-se evidente já no primeiro ano de vida. Nesta síndrome evolução quanto ao controle de crises também é satisfatória o tratamento cirúrgico (14).

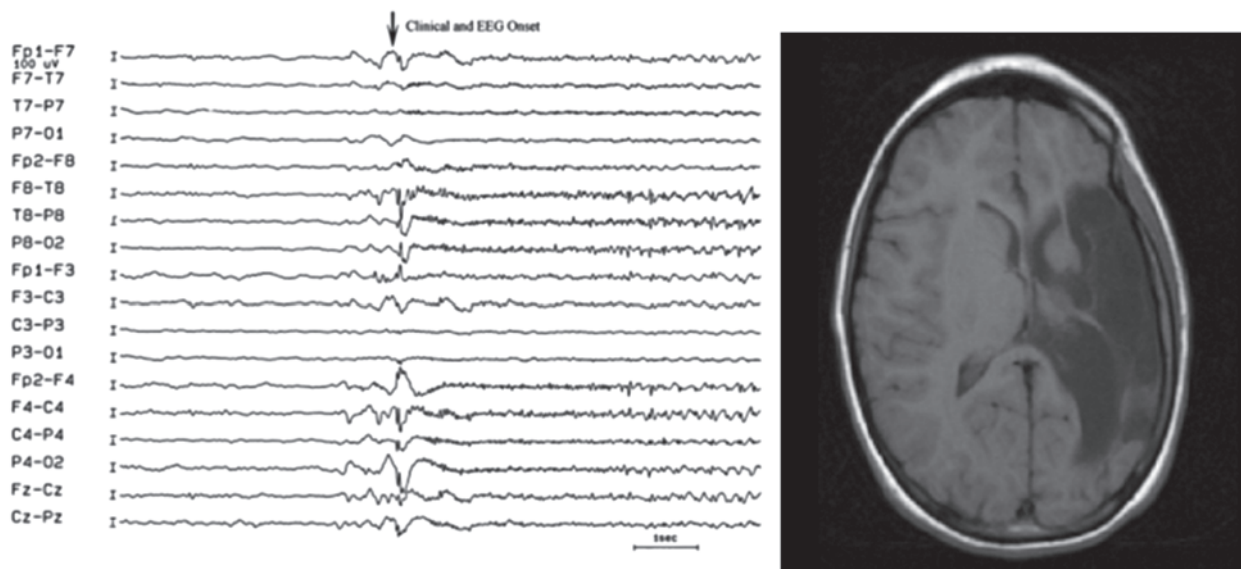
LESÕES HEMISFÉRICAS DESTRUTIVAS

O tratamento cirúrgico também oferece bons resultados nas lesões hemisféricas destrutivas, entretanto, quando o EEG ictal não é concordante com os dados de neuroimagem, o paciente pode ser rejeitado para o tratamento cirúrgico. Nestes casos o conjunto de dados incluindo história clínica da semiologia das crises, registro interictal, semiologia das crises avaliadas através do video-EEG tornam-se importantes. Lesões destrutivas apresentam frequentemente lateralização paradoxical (Figuras 2a e 2b) ao registro ictal (9,12).

Os dados de neuroimagem estrutural são facilmente identificados e o mais importante é a identificação dos casos com indicação cirúrgica, assim como o melhor momento da indicação para a cirurgia.

CONCLUSÕES

É importante lembrar que o controle satisfatório das crises epilépticas é o objetivo da cirurgia para epilepsia. Os pacientes com lesões hemisféricas e epilepsia farmacoresistente são candidatos a hemisferectomia. Várias series na literatura de-



Figuras 2a. EEG ictal: Espícula seguida por atividade paroxística à direita. **Figura 2b.** RM Axial T1 encefalomalácia envolvendo território da artéria cerebral média.

monstram bons resultados para o controle das crises (3, 8) com a hmeisferectomia.

Outro importante aspecto é a idade, crianças pequenas tratadas cirurgicamente parecem apresentar melhores chances para uma boa evolução incluindo os aspectos comportamentais e de desenvolvimento cognitivo (10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carreno M, Kotagal P, Perez JA, Mesa T, Bingaman W, Wyllie E. Intractable epilepsy in vascular congenital hemiparesis: clinical features and surgical options. *Neurology* 2002; 59: 129-131.
- Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD et al. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 1993;34:764-771.
- Devlin AM, Cross JH, Harkness W et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-566.
- Gaggero R, Devescovi R, Zaccone A, Ravera G. Epilepsy associated with infantile hemiparesis: predictors of long-term evolution. *Brain Dev* 2001; 23: 12-17.
- Humphreys P, Whiting S, Pham B. Hemiparetic cerebral palsy: clinical pattern and imaging in prediction of outcome. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 210-219.
- Keith, HM; Ewert, JC; Green, MW; Gage RP - Mental status of children with convulsive disorders. *Neurology* :163-170, 1955
- Peacock WJ, Wehby-Grant MC, Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Sankar R, Vinters HV. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Childs Nerv Syst.* 1996 Jul;12(7):376-84.
- Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, Vining EP, Carson BS, Freeman JM. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45: 243-254.
- Sammaritano M, de LA, Andermann F, Olivier A, Gloor P, Quesney LF. False lateralization by surface EEG of seizure onset in patients with temporal lobe epilepsy and gross focal cerebral lesions. *Ann Neurol* 1987; 21: 361-369.
- Shields WD. Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 3: S18-S24.
- Shields WD. Surgical treatment of refractory epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 349-356.
- Smith SJ, Andermann F, Villemure JG, Rasmussen TB, Quesney LF. Functional hemispherectomy: EEG findings, spiking from isolated brain postoperatively, and prediction of outcome. *Neurology* 1991; 41: 1790-1794.
- Sussova J, Seidl Z, Faber J. Hemiparetic forms of cerebral palsy in relation to epilepsy and mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 792-795.
- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 44(5):740-8, 1998.

NEUROIMAGEM NA INVESTIGAÇÃO DAS SÍNDROMES HEMISFÉRICAS

FERNANDO CENDES

O tratamento cirúrgico para crises epiléticas refratárias à medicação anticonvulsivante é realizado há mais de 100 anos, entretanto, avanços tecnológicos recentes em neurofisiologia clínica e ultimamente em neuroimagem, assim como uma melhor compreensão dos mecanismos básicos da fisiopatologia de várias síndromes, têm proporcionado uma melhora significativa na eficácia e segurança da intervenção cirúrgica. Nos pacientes a serem submetidos ao tratamento cirúrgico para epilepsia nas primeiras décadas deste século, o tecido cerebral anormal era identificado com base em lesões grosseiras, mais freqüentemente cicatrizes pós-traumáticas, evidenciadas por radiografias simples de crânio e pneumoencefalogramas, ou pela simples inspeção per-operatória. Estes métodos eram, obviamente, insensíveis e pouco informativos na maioria dos pacientes. Bailey & Gibbs¹ foram os primeiros a relatar ressecções cirúrgicas com base em evidências obtidas apenas pelo eletroencefalograma (EEG). Penfield & Jasper^{2,3}, no Instituto de Neurologia de Montreal, foram pioneiros no desenvolvimento e disseminação dessa técnica de investigação pre-cirúrgica com uso do EEG. Eles usavam como critério a presença e localização de anormalidades epileptiformes interictais nos traçados de EEG de escapo e registros durante a cirurgia (eletrocorticografia) para indicar uma ressecção focal para tratamento de crises parciais complexas, sobretudo nas epilepsias de lobo temporal. Hoje, quarenta anos mais tarde, usando uma tecnologia muito superior, volta-se a ênfase a lesões estruturais (ainda que sutis) para decisão cirúrgica, além, é claro das alterações eletroencefalográficas. O tratamento cirúrgico das epilep-

sias é ainda subutilizado devido aos custos elevados e a complexidade da avaliação pre-operatória necessária.

O termo epilepsia descreve um grupo heterogêneo de condições com crises recorrentes que afetam entre 1 a 2% da população geral⁴⁻⁷. O diagnóstico das epilepsias depende, sobretudo, da anamnese com o paciente e familiares, sendo fundamental a presença de alguém que tenha presenciado mais de um episódio ictal. Dentre os exames complementares para avaliação das epilepsias estão o EEG e os exames de neuroimagem. O EEG é o procedimento mais importante em se tratando de epilepsia. Os achados do EEG podem estabelecer o diagnóstico de epilepsia, ajudar no diagnóstico diferencial entre epilepsias generalizadas e parciais, e revelar padrões característicos que apontam para um determinado tipo de crise ou síndrome epilética⁵. Atualmente existem inúmeras modalidades de exames de neuroimagem, e mesmo dentro de uma determinada modalidade, como por exemplo a ressonância magnética, existem diferentes tipos de aquisição que podem, quando bem empregadas, ser decisivas para a elucidação da patologia cerebral responsável pelas crises epiléticas⁸.

A *sub-classificação* denominada epilepsia parcial⁵ é uma das formas mais devastadoras de epilepsia. As crises que acompanham este tipo de epilepsia têm origem em uma região (“foco”) do cérebro - mais freqüentemente em um dos lobos temporais, mas também em qualquer um dos outros lobos (“extra-temporais”). Tais crises são denominadas de crises focais ou parciais⁹. As crises parciais que alteram o estado de consciência são chamadas de crises parciais complexas

(CPC) ⁹. As epilepsias parciais acompanhadas de CPC representam aproximadamente 40% de todos os tipos de epilepsia em adultos ^{4,7}, e são frequentemente resistentes à drogas anticonvulsivantes. Apenas cerca de 40% dos adultos com CPC apresentam um controle completo das crises com uma farmacoterapia adequada ^{4,10}.

Síndromes epilépticas que podem ter melhora ou controle total após a cirurgia são hoje, na sua maioria, diagnosticadas de forma *não invasiva* ou *pouco invasiva*. Oitenta a 90% destes pacientes podem esperar um resultado pós-operatório satisfatório, na sua maioria com controle total das crises. Muitos pacientes com distúrbios epileptogênicos mais complexos podem também se beneficiar da cirurgia, mas estudos invasivos geralmente são necessários nestes casos e o prognóstico de controle de crises é significativamente pior. O tratamento cirúrgico precoce oferece maior probabilidade de reabilitação psicossocial do indivíduo, e os centros mais avançados têm buscado antecipar a indicação cirúrgica em crianças e adolescentes que apresentam determinados tipos de epilepsia com excelente prognóstico cirúrgico e poucas chances de melhora com o tratamento medicamentoso, como por exemplo, na epilepsia de lobo temporal com atrofia hipocampal unilateral severa ¹¹.

A avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia parcial refratária é complexa e depende de uma abordagem multidisciplinar. A definição precisa da causa da epilepsia e das área(s) de início das crises é extremamente importante, pois estes fatores são essenciais para o plano cirúrgico e para o prognóstico pós-operatório. Um número maior de pacientes poderia se beneficiar do tratamento cirúrgico (a) com o uso de procedimentos mais acessíveis e eficientes para identificar o foco epileptogênico, (b) com a melhor capacidade de prever quais os pacientes que se beneficiariam da cirurgia (quais as chances de controle total de crises para cada indivíduo), e (c) com a ampliação do uso da terapêutica cirúrgica a novas categorias de pacientes ^{7,12,13}.

Os procedimentos cirúrgicos para o tratamento das epilepsias incluem lesionectomias, ressecções localizadas do córtex, ablações amplas de lobo(s) cerebrais, hemisferectomias, transecção subpial múltipla, calosotomia e várias combinações destes procedimentos. O tipo específico de procedimento depende do tipo de crise predominante, a localização do foco epileptogênico, a detecção

de uma lesão, a possível interferência ou co-localização de uma área cortical eloqüente (ex. córtex sensitivomotor, áreas de linguagem), e o estado cognitivo e neurológico do paciente. Em suma, apesar de existirem regras universais, a decisão de quando e como realizar a intervenção cirúrgica deve ser feita caso a caso, levando-se em conta as características individuais dos pacientes.

NEUROIMAGEM ESTRUTURAL

Epilepsias parciais com área epileptogênica em uma região fora do lobo temporal (epilepsia extra-temporal) formam cerca de 1/3 das epilepsias refratárias. O número de procedimentos cirúrgicos nesse grupo de pacientes é bem menor e os resultados são piores do que nos pacientes com ELT devido a: (a) dificuldade em diferenciar as manifestações clínicas provenientes das diversas regiões extra-temporais, (b) pouca precisão ou insucesso na localização do foco em 40 a 50% dos pacientes, mesmo com o uso de monitorização eletroencefalográfica invasiva (eletrodos intra-cranianos), e (c) falha na identificação de lesão estrutural com o uso de IRM convencional em aproximadamente 40% desses pacientes ¹⁴⁻¹⁶.

Em pacientes sem uma lesão estrutural identificada, uma monitorização video-EEG prolongada com eletrodos intra-cranianos se faz necessária na maioria dos casos de epilepsia extra-temporal. Este procedimento invasivo deve ser orientado para uma região particular do cérebro e não pode ser utilizado como um teste de rotina. Portanto, este procedimento só é realizado quando os resultados dos exames não invasivos sugerem um “alvo” relativamente bem definido ^{12,16-21} e uma suspeita de uma região epileptogênica que pode ser removida ^{12,16-19,21,22}. O mapeamento do foco epileptogênico com eletrodos intra-cranianos é tecnicamente difícil. Os riscos de complicações são comparáveis aos riscos da própria cirurgia para epilepsia, e os custos são altos ^{18,19,21,22}.

O diagnóstico etiológico está intimamente ligado aos diagnósticos topográfico e sindrômico. Pacientes com epilepsia parcial contínua (EPC - crises parciais motoras contínuas) frequentemente apresentam algumas formas específicas de desordens do desenvolvimento cortical, como a displasia cortical focal (Figura 1; Tabela 1) e a hemimegalencefalia ²³.

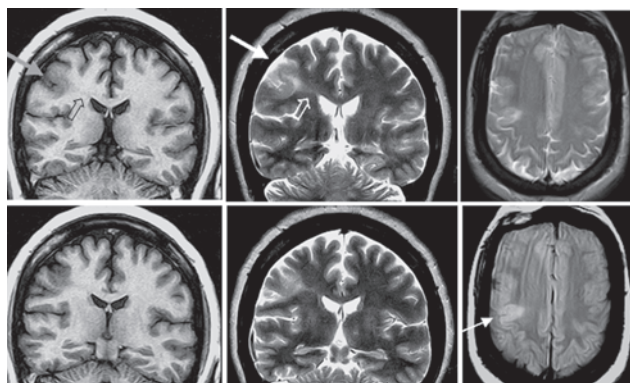


Figura 1. Displasia cortical focal na região fronto-central direita. Cortes coronais T1 inversion recovery (IR) e T2 fast spin echo (FSE) e axiais T2 e densidade de prótons (DP). Observe área de espessamento cortical, perda da nitidez da transição córtico-subcortical e um aumento do espaço líquórico (setas maiores) indicando um discreto “abaulamento” da convexidade no local da anormalidade. Observe ainda um aumento de sinal subcortical adjacente à displasia, melhor observado na imagem em DP (seta menor), e um sinal radial (sinal “transmantle”) nas imagens IR e T2 coronais (setas curvas)

Tabela 1. Diagnóstico de displasia cortical focal em imagens de RM

Espessamento cortical e/ou “perda da definição” da transição córtico-subcortical. Pode ser acompanhado por:

- alteração do formato dos giros
- alteração da espessura, tamanho, forma e orientação dos giros e sulcos
- aumento do sinal T2 e densidade de prótons na substância branca adjacente
- sinal radial anormal partindo da superfície cortical alterada em direção ao ventrículo (sinal “transmantle”)

Além disto, na vigência de uma RM normal, a ocorrência de EPC é fortemente sugestiva de uma forma microscópica de displasia cortical, especialmente naqueles pacientes que não apresentam elementos que apontem para um diagnóstico de encefalite crônica de Rasmussen. Quando existe a suspeita de que uma displasia cortical focal é responsável por um quadro de EPC deve-se levar em conta a possibilidade de um diagnóstico topográfico de zonas epileptógenas bilaterais independentes em ambas as regiões rolândicas (mesmo na vigência de um EEG com foco irritativo unilateral numa determinada fase da avaliação), configurando um diagnóstico

sindrômico de epilepsia parcial sintomática e um diagnóstico subsindrômico de epilepsia rolândica bilateral associada a displasia cortical que pode não ser detectada por um exame de RM convencional²³. Vale lembrar que nestas circunstâncias, técnicas mais sofisticadas de aquisição e de pós-processamento de RM podem evidenciar a presença destas lesões sutis²⁴.

A RM permitiu não apenas que se identificassem as desordens do desenvolvimento cortical como um todo, mas também suas subclassificações em diferentes formas anatômicas, e sua localização em diversas regiões corticais. Assim, pacientes com hemimegalencefalia candidatos a cirurgias ablativas e pacientes com a síndrome do duplo córtex, candidatos a calosotomia, passaram a ser identificados e tratados apropriadamente²³.

Esta abordagem criteriosa é fundamental, na medida em que uma série de subsíndromes epiléticas foram e estão sendo caracterizadas, e esta definição é relevante para o tratamento e prognóstico. Em especial, o estudo de Semah e cols.²⁵ mostrou que pacientes com epilepsias parciais sintomáticas que procuram os serviços terciários têm doenças de tratamento muito difícil quando consideradas como um grupo genérico. Porém, existe uma diferença significativa em relação à severidade, quando se leva em conta o tipo de subsíndrome. Assim, pacientes com epilepsia temporal têm menores chances de controle de crises do que aqueles com epilepsia occipital ou frontal (20% vs 33-37%), enquanto que em termos de etiologia, existe um claro gradiente de probabilidade de controle: epilepsias pós-infarto cerebral parecem bem mais ‘benignas’, com chances de até 54% de controle total com medicamentos, enquanto que as disgenesias corticais e a esclerose hipocampal encontram-se no extremo oposto, com 24% e 11% de chances de controle completo. Para realçar ainda mais a importância do refinamento subsindrômico, dentro do grupo das disgenesias corticais, algumas entidades têm uma probabilidade mínima de controle^{26,27}, enquanto outras podem estar associadas a chances bem maiores de controle.

Os recentes avanços da engenharia médica e da ciência da computação têm permitido o desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas de RM. Com isso estamos inaugurando uma nova era na neurociência em que lesões ou alterações

discretas do padrão morfológico cerebral, antes não detectáveis pela RM convencional, atualmente podem ser diagnosticados e correlacionados com as manifestações clínicas da epilepsia.

A seqüência ideal para aquisição de RM deve ser aquela que resulte em excelentes resolução espacial e contraste em um curto período de tempo. Infelizmente, tais objetivos são mutuamente exclusivos devido a limitações impostas pelos princípios físicos da RM. As imagens devem incluir seqüências T1 e T2 ponderadas cobrindo todo o cérebro pelo menos em dois planos ortogonais, com a espessura mínima permitida pela máquina usada. A injeção de contraste (gadólíneo) não é necessária de rotina, mas pode ser útil em situações especiais quando as imagens sem contraste não são suficientes para o diagnóstico. A RM ideal, sobretudo em pacientes com epilepsias parciais ou com sinais focais no exame neurológico, deve incluir uma aquisição volumétrica (3D) com cortes finos (menor que 2 mm) de modo a permitir a reconstrução de imagens em qualquer plano^{28,29}. Estudos recentes^{29,30} demonstraram que métodos mais sofisticados de reconstrução de imagens a partir de aquisições 3D permitem uma melhor avaliação de pacientes com lesões estruturais discretas, principalmente as displasias corticais focais onde os principais achados são um espessamento cortical, padrões anormais de giros e pouca delimitação da transição entre substâncias branca e cinzenta²⁹.

A utilização de protocolos de RM direcionados para o estudo de pacientes com epilepsia proporciona o diagnóstico de grande parte das epilepsias supostamente lesionais. Entretanto, em um considerável número de pacientes, o exame é considerado normal. Embora a etiologia nestes casos permaneça obscura, as desordens do desenvolvimento cortical, principalmente a displasia cortical focal do tipo Taylor e a microdisgenesia têm sido apontados como substratos patológicos mais prováveis. Os esforços envolvidos na tentativa de aumentar a detecção destas lesões "invisíveis" envolve o aprimoramento das técnicas de imagem estrutural e o desenvolvimento de estudos funcionais e metabólicos através da ressonância funcional, difusão, perfusão e espectroscopia³².

Os métodos utilizados para aumentar a detecção de anormalidades corticais sutis através do aprimoramento das imagens estruturais têm abordado dois aspectos básicos do exame por

RM: a aquisição do sinal e o pós-processamento da imagem. Entende-se por aquisição, a seqüência de procedimentos utilizados para se obter o sinal proveniente do núcleo de H⁺ excitado. Dentre as técnicas utilizadas para implementar a qualidade das imagens no processo de aquisição, dois métodos são ressaltados: o uso de equipamentos de elevado campo (3 Tesla) e de bobinas receptoras de superfície ("surface coil")³³. Em ambos os casos, a melhoria da imagem é consequência da captação do sinal com menor ruído associado (aumento da relação sinal/ruído). As imagens obtidas apresentam maior resolução, facilitando portanto o reconhecimento de detalhes anatômicos e a identificação de anormalidades discretas.

As técnicas de pós-processamento de imagem se utilizam de seqüências rápidas de pulso (T1 gradient-echo) para obtenção de cortes finos e contíguos. As imagens obtidas possuem as características de um volume, que pode ser manipulado em uma estação de trabalho ("workstation") para atender a propósitos diversos. Dentre os métodos de pós-processamento e análise de imagens com grande aplicação diagnóstica em epilepsia, encontram-se a reconstrução multiplanar (RMP)³³ e a reconstrução curvilinear multiplanar (CMPR)²⁹.

A RMP consiste na avaliação visual interativa do parênquima cerebral, adquirido através da RM volumétrica (Figura 2).

Esta técnica permite que se inspecione detalhes da estrutura cerebral através da análise simultânea dos giros cerebrais em diferentes planos de seção. Embora este método possa ser empregado para o estudo de lesões cerebrais diversas, a utilidade da análise multiplanar foi inicialmente descrita no estudo do córtex de pacientes com epilepsia parcial. Em uma série de 15 pacientes com RM inicialmente consideradas normais, Barkovich et al³³ detectaram anormalidades corticais em 8 pacientes.

Em um trabalho recente, nós investigamos 100 pacientes consecutivos com epilepsia de difícil controle que realizaram exame de RM para investigação diagnóstica³¹. O protocolo de RM incluiu cortes sagitais ponderados em T1 com 6mm de espessura, axiais T1 e T2 com 3-4 mm, coronais T1-inversion recovery (IR) e T2 com 3mm. As imagens foram impressas em filme radiográfico convencional para análise de rotina. Além disso, todos os exames incluíam uma

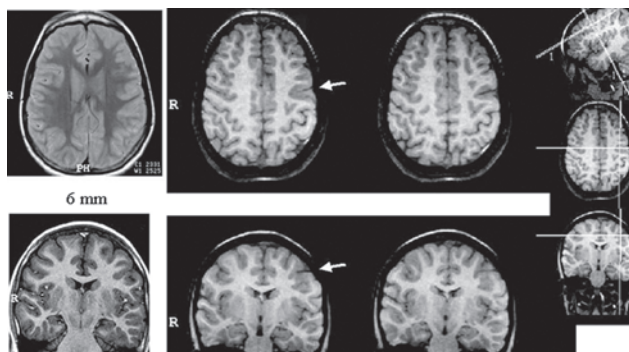


Figura 2. RM de uma criança com crises parciais motoras com início na mão direita. Observe que não é possível identificar anormalidade no corte axial de 6mm e coronal de 3mm. Nos cortes de 1mm reconstruídos (RMP) a partir de uma seqüência 3D podemos observar uma pequena área de displasia cortical focal na região central esquerda (setas).

seqüência T1-gradiente eco com voxel isotrópico (1-1.5 mm) RMP. As RMs foram examinadas em duas ocasiões: primeiro usando apenas as imagens dos filmes radiográficos e em uma segunda ocasião em um computador quando todas as imagens disponíveis e a RMP foram analisadas sem as informações clínicas. Os fatores de risco mais freqüentes foram história familiar positiva para crises epiléticas (14%), trauma de crânio (12%), anóxia perinatal (12%) e infecção (8%). A maioria dos pacientes (90%) nunca havia apresentado um controle satisfatório de crises e eram potenciais candidatos ao tratamento cirúrgico. Os EEGs interictais mostraram anormalidades epileptiformes em 85% dos pacientes: 61% nos lobos temporais, 9% extra-temporais e 15% generalizados. A análise das RMs com os filmes radiográficos mostrou anormalidades em 80% dos pacientes, indicando uma etiologia em 71%. As RMs foram consideradas normais em 20% dos pacientes nesta análise inicial. Em contraste, a análise das imagens no computador incluindo a RMP demonstrou anormalidades indicando um diagnóstico etiológico das crises em 94% dos pacientes ($p < 0.05$). As lesões previamente não detectadas foram displasias corticais e esclerose hipocampal sutil. As etiologias detectadas pela RM foram: EMT em 50 pacientes, gliose reativa em 18, displasia cortical em 15, lesões cavitárias em 7, cisticercose em dois, cavernoma em um e ganglioglioma em um. Concluímos que RM de alta resolução incluindo cortes coronais finos somados a uma análise “dinâmica” em um computador com RMP propiciam um aumento

significativo na capacidade de detecção de lesões sutis em comparação com a análise tradicional em filmes radiográficos (94% contra 80%). Pacientes com epilepsia parcial e RM “normal” devem ser re-investigados com exames que incluam cortes finos e técnicas de pós-processamento utilizando aquisições volumétricas que permitam RMP e diferentes ângulos de cortes de imagens.

A reconstrução curvilinear multiplanar é uma técnica de processamento de imagem que combina as características de uma reconstrução tridimensional com a resolução dos cortes seriados. Este método permite melhor visualização do complexo padrão giral e da interface entre substância cinzenta e substância branca, através da realização de cortes curvilíneos que seguem o contorno da convexidade hemisférica (Figura 3).

Devido a suas características únicas, a reconstrução curvilinear multiplanar fornece imagens simétricas da superfície cerebral, preservando suas características anatômicas e facilitando o reconhecimento de lesões sutis dentro do complexo padrão giral do cérebro. Além de aumentar a sensibilidade diagnóstica e melhorar a caracterização de lesões corticais, o seu potencial envolve maior precisão na localização anatômica, facilitando o planejamento cirúrgico²⁹.

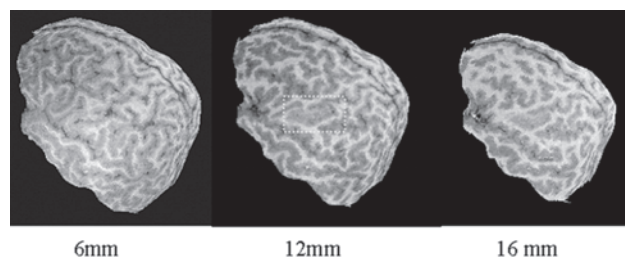


Figura 3. Reconstrução curvilinear de uma RM em uma criança com crises somatosensitivas com início na mão direita. Observem uma área com alteração do padrão giral, mais evidente entre 12-16mm da superfície cortical, indicando displasia cortical focal na região central esquerda. Durante a cirurgia foi observada uma área compatível com displasia cortical focal confirmada no exame histopatológico.

NEUROIMAGEM FUNCIONAL

Espectroscopia por ressonância magnética (ERM), RM funcional, tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitron (PET) são modalidades de neuroimagem utilizadas para a localização do zona ou foco epileptogênico^{8,32,35}.

Para melhorar a resolução espacial, as imagens funcionais podem ser co-registradas com a RM estrutural. Não existe uma modalidade de imagem funcional claramente superior, e a escolha do tipo de imagem funcional depende dos recursos disponíveis e da experiência assim como da situação clínica. As imagens funcionais devem ser interpretadas no contexto de todos os dados clínicos e laboratoriais. Um estudo de imagem funcional negativo não afasta o diagnóstico de epilepsia parcial e não exclui a indicação de cirurgia se os achados de EEG fornecem uma localização adequada.

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA A BASE DE PRÓTON (ERM)

A ERM permite obter informação química de compostos que estão presentes em concentrações muito menores que a água nos tecidos. Comparações com a localização pelo EEG e resultados cirúrgicos têm demonstrado sua utilidade clínica. Vários estudos^{8,32,35-38} demonstraram que a redução da intensidade de sinal do marcador neuronal N-acetil aspartato (NAA) pode lateralizar e localizar o foco epileptogênico em pacientes com epilepsias parciais, sobretudo ELT. Além disso, a concentração relativa do NAA pode normalizar após cirurgias bem sucedidas para ELT³⁹. O NAA parece ser um marcador dinâmico da atividade epileptogênica além de ser um marcador da densidade neuronal³⁹.

Espectros de próton com supressão de água do cérebro humano utilizando um TE (tempo de eco) entre 136-272 MS revela quatro ressonâncias principais:

- Uma em 3.2 *ppm*¹, que se origina das tetrametil-aminas (sobretudo de colinas ricas em fosfolípedes) (Cho) marcadores da quebra da mielina (em certas circunstâncias);
- Uma em 3.0 *ppm*, que se origina primariamente da creatina e fosfocreatina (Cr);
- Uma em 2.0 *ppm*, que se origina dos grupos N-acetil (sobretudo do N-acetilaspártato) (NAA) marcador da integridade neuronal;
- Uma em 1.3 *ppm*, que se origina da ressonância dos radicais metil do lactato. Este pico está elevado em processos sofrimento neuronal, como na fase aguda de AVCs⁴⁰, crises epilépticas (pós-ictal)⁴¹⁻⁴³.

Várias evidências indicam que o NAA pode ser usado como um marcador neuronal já que

ele é encontrado exclusivamente em neurônios e processos neuronais⁴⁴⁻⁴⁶. Em espectros do cérebro humano in vivo, o NAA está reduzido em situações associadas com perda neuronal; p.ex. doenças neurodegenerativas⁴⁷, acidentes vasculares^{40,48}, e tumores^{49,50}. Quando reduções relativas do sinal do NAA ocorre devido a degeneração neuronal ou axonal, alterações irreversíveis são esperadas. Entretanto, existem observações de redução reversível do NAA em várias doenças, demonstrando que uma disfunção neuronal ou uma mudança relativa do volume neuronal, pode provocar redução do NAA^{51,52}. A possibilidade de quantificar perda ou dano neuronal de modo específico é uma das aplicações mais importantes da ERM na investigação de doenças cerebrais.

O primeiro relato sobre elevação de lactato (e também de redução de NAA) “in vivo” via ERM associada a uma síndrome epiléptica foi um estudo do grupo do Montreal Neurological Institute, publicado por Matthews e cols.⁵³ em dois pacientes com a síndrome de Rasmussen. Isto foi confirmado mais tarde por outros estudos da mesma instituição³⁶.

Estudos subsequentes de ERM têm demonstrado reduções focais do sinal do NAA em pacientes com ELT não lesional^{32,37,53-57} e também em pacientes com epilepsia parcial extra-temporal^{36,38}. Reduções do NAA estão bem correlacionadas com as anormalidades no EEG e com o grau de perda neuronal no histopatológico, e podem representar um meio mais sensível do que a avaliação da atrofia mesial temporal por IRM qualitativa ou quantitativa^{32,58}. Deste modo, a redução do NAA é mais difusa que a área do foco epileptogênico, porém é máxima na área responsável pelo início das crises. Os resultados de estudos de ERM publicados até o momento sugerem que em pacientes com epilepsia parcial existe uma alteração metabólica cerebral difusa, com padrões de assimetria e acentuações focais que são muito úteis para a localização não invasiva do foco epileptogênico^{32,36-38,53-57}, bem como na avaliação do prognóstico cirúrgico⁵⁹.

A grande limitação da ERM é sua área de cobertura limitada, o que na prática atual inviabiliza a avaliação de pacientes com epilepsias extra-temporais sem uma forte suspeita de localização do foco epileptogênico ou lesão na RM. Dados preliminares, no entanto, sugerem que a ERM pode ser útil para avaliação das epilepsias associadas às disgenesias corticais. Um estudo

utilizando ERM em pacientes com diferentes formas de disgenesias corticais demonstrou diferentes graus de redução relativa do NAA³⁴. Em pacientes com displasia cortical focal o sinal do NAA estava reduzido no local da lesão. Em heterotopias, devido a uma maior concentração de neurônios, poderíamos supor um aumento do NAA. No entanto, a ERM mostrou que o sinal do NAA pode ser normal ou reduzido em pacientes com heterotopia. Ainda não está claro se a redução do NAA está relacionada principalmente à anormalidade estrutural do córtex disgênico ou à disfunção epileptogênica, ou ambos.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf)

A RMf é obtida através da ressonância de substâncias paramagnéticas na corrente sanguínea. Originalmente um contraste endovenoso (gadolínio) foi usado como substância paramagnética⁶⁰, e mais recentemente a própria deoxi-hemoglobina serve como “contraste paramagnético” graças às mudanças químicas do sangue pela oxigenação e desoxigenação nos capilares⁶¹.

A RMf permite a identificação não invasiva de regiões funcionalmente ativadas, e pode ser usada para a localização do foco epileptogênico em pacientes com crises parciais freqüentes ou com epilepsia reflexa. Com o uso da RMf, pode ser possível o estudo da propagação da crise, bem como a detecção de crises sub-clínicas e anormalidades epileptiformes interictais⁶²⁻⁶⁵; porém, ainda restam importantes obstáculos do ponto de vista técnico para que a RMf se torne uma técnica de rotina.

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO (SPECT)

Os exames interictais para estudo de fluxo sanguíneo cerebral com SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) são de pouca precisão e utilidade³⁵ e não são indicados de rotina. Por outro lado, estudos com SPECT ictal utilizando o radiofármaco ^{99m}Tc-HMPAO podem identificar tanto focos epileptogênicos temporais como extratemporais, desde que o radiofármaco seja injetado o mais breve possível após o início da crise durante a monitorização vídeo-EEG³⁵.

Para melhorar a resolução espacial, as imagens funcionais podem ser co-registradas com a RM

estrutural. Não existe uma modalidade de imagem funcional claramente superior, e a escolha do tipo de imagem funcional depende dos recursos disponíveis e da experiência assim como da situação clínica.

As imagens funcionais devem ser interpretadas no contexto de todos os dados clínicos e laboratoriais. Um estudo de imagem funcional negativo não afasta o diagnóstico de epilepsia parcial e não exclui a indicação de cirurgia se os achados de EEG fornecem uma localização adequada.

REFERÊNCIAS

1. Bailey P, Gibbs FA. Surgical treatment of psychomotor epilepsy. *JAMA* 1951;145:365-370.
2. Feindel W, Penfield W. Localization of discharge in temporal lobe automatism. *Arch Neurol Psychiat* 1954;72:605-630.
3. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown, 1954.
4. Hauser WA. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. N. York: Raven Press, 1991:133-141.
5. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
6. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy - Contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71:570-575.
7. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy - contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71:576-586.
8. Kuzniecky RI, Jackson GD. *Magnetic resonance in epilepsy*. New York: Raven Press, 1995:107-183.
9. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
10. Mattson RH. Current challenges in the treatment of epilepsy. [Review]. *Neurology* 1994;44:S4-9.
11. Duchowny MS, Harvey AS, Sperling MR, Williamson PD. Indications and criteria for surgical intervention. In: Engel JJ, Peddley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1677-1685.
12. Engel J, Jr., Shewmon DA. Who should be considered a surgical candidate? In: Engel JJ, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. Second ed. New York: Raven Press, 1993:23-34.
13. Recommended guidelines for diagnosis and treatment in specialized epilepsy centers. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 1:S1-12.
14. Quesney LF, Cendes F, Olivier A, Dubeau F, Andermann F. Intracranial electroencephalographic investigation in

- frontal lobe epilepsy. In: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PD, eds. *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. N. York: Raven Press, 1995:243-260.
15. Quesney LF, Risinger MW, Shewmon DA. Extracranial EEG evaluation. In: Engel J, Jr. ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. second ed. New York: Raven Press, 1993:173-197.
 16. Williamson PD, Van Ness PC, Wieser H, Quesney LF. Surgically remediable extratemporal syndromes. In: Engel J, Jr. ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. second ed. New York: Raven Press, 1993:65-76.
 17. Olivier A, Marchand E, Peters T, Tyler J. Depth electrode implantation at the Montreal Neurological Institute and Hospital. In: Engel J, Jr. ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1987:595-601.
 18. Engel J, Jr., Ojemann GA. The Next Step. In: Engel J, Jr. ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. second ed. New York: Raven Press, 1993:319-329.
 19. Ojemann GA, Engel JJ. Acute and chronic intracranial recording and stimulation. In: Engel JJ, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1987:263-268.
 20. National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery for epilepsy. *JAMA* 1990;264:729-733.
 21. So N. Depth electrodes studies in mesial temporal epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press, 1991:371-384.
 22. Gummit RJ. Cost, accessibility, and quality-of-life issues in surgery for epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press, 1991:47-49.
 23. Palmmini A, Calcagnotto ME, Cendes F. Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. *Epilepsia*. Sao Paulo: Lemos, 2000:369-378.
 24. Cendes F, Bastos AC. Neuroimagem. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. *Epilepsia*. Sao Paulo: Lemos, 2000:131-154.
 25. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? [see comments]. *Neurology* 1998;51:1256-1262.
 26. Palmmini A, Costa JC. Cirurgia das epilepsias extratemporais. In: Costa JC, Palmmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, eds. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. Sao Paulo: Lemos-Editorial, 1998:1141-1162.
 27. Palmmini A, Gambardella A, Andermann F, et al. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 6:S57-71.
 28. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1255-1256.
 29. Bastos AC, Comeau R, Andermann F, et al. Diagnosis of Subtle Focal Dysplastic Lesions: Curvilinear Multiplanar Reformatting From Three Dimensional Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 1999;46:88-94.
 30. Bastos AC, Korah IP, Cendes F, et al. Curvilinear reconstruction of 3D magnetic resonance imaging in patients with partial epilepsy: a pilot study. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1107-1112.
 31. Cendes F, Ghizoni E, Santos SLM, Li LM, Guerreiro CAM. Dynamic assessment of high resolution MRI with multiplanar reconstruction increases the yield of lesion detection in patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001; 56(Suppl 3): A388.
 32. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997;42:737-746.
 33. Barkovich AJ, Rowley HA, Andermann F. MR in partial epilepsy: value of high-resolution volumetric techniques. *AJNR* 1995;16:339-343.
 34. Li LM, Cendes F, Bastos AC, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Neuronal metabolic dysfunction in patients with cortical developmental malformations: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurology* 1998;50:755-759.
 35. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;339-377.
 36. Cendes F, Andermann F, Silver K, Arnold DL. Imaging of axonal damage in vivo in Rasmussen's syndrome. *Brain* 1995;118:753-758.
 37. Cendes F, Andermann F, Preul M, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994;35:211-216.
 38. Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:267-273.
 39. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 1997;49:1525-1533.
 40. Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Hugg JW, Weiner MW. Human brain infarction: proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992;183:711-718.
 41. Petroff OA, Novotny EJ, Avison M, et al. Cerebral lactate turnover after electroshock: in vivo measurements by ¹H/¹³C magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:1022-1029.
 42. Petroff OA, Prichard JW, Ogino T, Avison M, Alger JR, Shulman RG. Combined ¹h and ³¹p nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of bicuculline-induced seizures in vivo. *Ann Neurol* 1986;20:185-193.
 43. Young RS, Petroff OA, Chen B, Gore JC, Aquila WJ. Brain energy state and lactate metabolism during status epilepticus in the neonatal dog: in vivo ³¹P and ¹H nuclear magnetic resonance study. *Pediatric Res* 1991;29:191-195.
 44. Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991;45:37-45.
 45. Moffett JR, Aryan MA, Namboodiri MAA, Cangro CB, Neale JH. Immunohistochemical localization of N-acetylaspartate in rat brain. *NeuroReport* 1991;2:131-134.

46. Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. [Review]. *Neurosci Biobehav Rev* 1989;13:23-31.
47. van der Knaap MS, van der Grond J, Luyten PR, den Hollander JA, Nauta JJ, Valk J. 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerebral disorders. *Ann Neurol* 1992;31:202-211.
48. Graham GD, Blamire AM, Howseman AM, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral lactate and other metabolites in stroke patients. *Stroke* 1992;23:333-340.
49. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996;84:449-458.
50. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, et al. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nature Medicine* 1996;2:323-325.
51. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995;38:901-909.
52. De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL. Reversible decreases in n-acetylaspartate after acute brain injury. *Mag Reson Med* 1995;34:721-727.
53. Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology* 1990;40:985-989.
54. Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann Neurol* 1997;41:74-81.
55. Cross JH, Connelly A, Jackson GD, Johnson CL, Neville BGR, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:107-113.
56. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993;34:788-794.
57. Hetherington H, Kuzniecky R, Pan J, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging of human temporal lobe epilepsy at 4.1 T. *Ann Neurol* 1995;38:396-404.
58. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:719-725.
59. Li LM, Cendes F, Andermann F, et al. Prognostic value of proton MR spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann Neurol* 2000;47:195-200.
60. Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991;254:716-719.
61. Gadian DG. Nuclear magnetic resonance and its applications to living systems. 2nd ed. Oxford:Oxford University Press, 1995:
62. Warach S, Ives JR, Schlaug G, et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996;89-93.
63. Bookheimer SY. Functional MRI applications in clinical epilepsy. *Neuroimage* 1996;4:Pt 3):S139-46.
64. Detre JA, Alsop DC, Aguirre GK, Sperling MR. Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 1996;37:657-661.
65. Detre JA, Sirven JI, Alsop DC, O'Connor MJ, French JA. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995;38:618-624.

SÍNDROMES EPILÉPTICAS GENETICAMENTE DETERMINADAS: ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES

ISCIA LOPES CENDES

O reconhecimento de que fatores genéticos são importantes na etiologia das epilepsias vem desde os tempos de Hipócrates. Na era moderna, vários estudos têm demonstrado de forma científica a importância desses fatores na determinação das epilepsias generalizadas idiopáticas. No entanto, as epilepsias focais eram vistas, até bem pouco tempo, como determinadas predominantemente por fatores ambientais. Recentemente, um número cada vez maior de relatos tem documentado a ocorrência de famílias segregando diversas formas de epilepsia focal.

1. INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma das condições neurológicas mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 1 a 1.5% da população geral¹. A Classificação das Epilepsias e Síndromes Epilépticas, proposta pela ILAE (*International League Against Epilepsy*) divide as epilepsias em idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas². O grupo das epilepsias idiopáticas corresponde a aproximadamente 50% do total das epilepsias humanas¹. É nas epilepsias idiopáticas que a predisposição genética se apresenta de maneira mais marcada. Inicialmente, acreditava-se que as epilepsias idiopáticas generalizadas apresentavam um forte componente genético, mas que as epilepsias parciais eram predominantemente causadas por fatores ambientais. Foram os estudos clínicos e eletroencefalográficos realizados por Andermann que chamaram a atenção para o envolvimento de fatores genéticos também nas epilepsias par-

ciais^{3,4}. Mais recentemente, com a identificação de síndromes específicas de epilepsia parcial familiar⁵⁻⁷ os estudos de genética molecular das epilepsias idiopáticas parciais tomou novo impulso⁸⁻¹⁰.

2. ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA

Desde os primórdios da medicina muito se tem especulado sobre a base genética das epilepsias^{3,4}. Nos anos 50 e 60 vários estudos epidemiológicos demonstraram as primeiras evidências científicas para uma predisposição genética nas várias formas de epilepsia¹¹⁻¹³. Nesses trabalhos se observou que o risco de desenvolver epilepsia era de 1.5 a 5 vezes maior nos indivíduos com antecedente familiar da doença do que na população geral^{14,15}. Observou-se também em vários estudos que o risco para familiares de pacientes com epilepsia generalizada idiopática era aproximadamente 2 vezes maior do que o risco para indivíduos com história de epilepsia parcial¹⁶⁻¹⁸. Estudando mais de perto o tipo de fator genético envolvido na susceptibilidade para epilepsia, Lennox em 1951¹¹ e Inouye em 1960¹⁷ demonstraram que a concordância clínica entre gêmeos monozigóticos, quando comparada com a concordância em pares dizigóticos, sugere a presença de um fator genético importante, mas demonstra também que o modelo de herança não é monogênico. Nos anos 70, Andermann¹⁴ propôs o modelo multifatorial para as epilepsias, no qual fatores genéticos e ambientais interagem na determi-

nação dos riscos de recorrência familiar da doença. Atualmente, as epilepsias, particularmente as idiopáticas, são vistas como doenças complexas do ponto de vista da herança genética¹⁸. Outros exemplos de doenças geneticamente complexas são: diabetes juvenil, hipertensão e doenças psiquiátricas como a esquizofrenia e a psicose maníaco-depressiva¹⁹. As doenças complexas são definidas como condições nas quais a correspondência entre o genótipo e fenótipo não é completa. Vários fatores são responsáveis pela “complexidade” dessas doenças, entre eles: penetração incompleta, presença de fenocópias, heterogeneidade genética, herança poligênica ou multifatorial e alta prevalência na população geral¹⁹⁻²¹.

3. A GENÉTICA MOLECULAR E O ESTUDO DAS EPILEPSIAS

Com os avanços recentes da biologia molecular as teorias sobre genes implicados na transmissão das epilepsias poderão ser finalmente comprovadas experimentalmente.

Existem duas estratégias básicas para se localizar genes que causam doenças:

a) O teste de genes candidatos relacionados com a alteração metabólica ou os mecanismos fisiopatológicos da doença. **b)** A clonagem posicional realizada sem o conhecimento *a priori* das alterações metabólicas e/ou processos fisiopatológicos de base. Essa última estratégia utiliza técnicas de manipulação do DNA visando o mapeamento genético. A utilização das técnicas de clonagem posicional tem resultado em inúmeros sucessos no mapeamento genético das doenças neurológicas, cujos mecanismos são complexos e pouco conhecidos. As epilepsias são um bom exemplo dessa categoria de doenças.

Mesmo com o sequenciamento completo do genoma humano, anunciado desde o ano 2000, a estratégia de **clonagem posicional** permanece útil. Isso porque o conhecimento da sequência do DNA não nos fornece informações precisas da localização física dos genes ou de sua função. Vale lembrar que o mapeamento do *locus* é apenas o passo inicial para a identificação de um gene que causa doença, e para alcançar tal mapeamento podemos nos valer basicamente de 2 tipos de desenho experimental: **estudos de ligação** e **análise de associação**²². A escolha de um ou outro método se baseia no tipo de efeito genético influenciando a doença em estu-

do. Seja esse efeito na forma de um gene maior ou de genes menores influenciando o fenótipo. Em geral na presença de um único gene, responsável pela predisposição genética (herança monogênica) é mais comum o encontro de recorrência familiar, levando à disponibilidade de grandes famílias com vários indivíduos afetados para o estudo. A situação oposta ocorre quando a característica em estudo é influenciada por fatores genéticos mais complexos, na forma de múltiplos genes influenciando o fenótipo (herança poligênica), ou quando existe a interação de fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial) na determinação final das características clínicas da doença. Neste caso a recorrência familiar é menos freqüente, levando à necessidade do estudo de pacientes isolados não relacionados.

Para a primeira situação, ou seja de genes maiores determinando o fenótipo e levando a grande recorrência familiar utilizamos preferencialmente os **estudos de ligação**. O estudo de ligação, é baseado no conceito de recombinação e no princípio de que quando dois genes estão próximos no mesmo par cromossômico eles não se segregam independentemente. Dessa forma, pode-se usar a porcentagem de recombinantes como um indicador quantitativo da distância linear entre dois genes em um mapa genético²³. Portanto, se dois genes estão ligados, significa que estão muito próximos entre si e, conhecendo a posição cromossômica de um desses genes, a posição cromossômica do segundo gene pode ser inferida. Uma das estatísticas mais comumente utilizadas para confirmar ou afastar ligação é o *lod score* (*Z*)²⁴.

Se ao contrário, não observamos grande recorrência familiar da doença e a maior parte dos casos é dita isolada, damos preferência aos **estudos de associação**, onde utilizamos material proveniente de indivíduos doentes, não aparentados, seguindo um desenho do tipo “caso-controle”. No estudo de associação a freqüência dos alelos nos indivíduos afetados (casos) é comparada com a freqüência nos controles (indivíduos sem a doença)²². A análise de associação é mais útil do que a de ligação para confirmar a suspeita da participação de um determinado alelo na manifestação de uma certa característica ou de um alelo existente em um *locus* próximo ao responsável pela característica. As associações podem ocorrer porque o próprio gene marcador é o causador da patologia ou porque o alelo do

gene marcador está em **desequilíbrio de ligação** com a mutação do gene relacionado à doença²⁵.

Segundo uma visão alternativa, podemos considerar que a utilização desses dois estudos na identificação de genes é complementar, uma vez que a análise de ligação visa encontrar *loci* possivelmente responsáveis pela expressão da doença e o estudo de associação indica a presença de um *locus* de susceptibilidade que aumenta a chance do indivíduo apresentar a doença, mas não garante que ela será expressa²⁵.

Atualmente são utilizados marcadores moleculares microssatélites na maioria dos estudos de ligação em humanos. Tais marcadores são seqüências de DNA repetitivo em *tandem* de dinucleotídeos²⁶. Estes marcadores são mais informativos nos estudos de ligação, por serem numerosos e altamente polimórficos na população humana, características que auxiliam na análise das famílias genotipadas e conferem o máximo de informação para estudos de ligação²⁶.

Já nos estudos de associação, nos quais se têm como base a comparação da frequência alélica ou genotípica entre casos e controles o tipo de marcadores mais utilizados atualmente são os polimorfismos de base única ou SNPs^{22,28}. Nesse tipo de estudo, em geral, são formuladas duas hipóteses: H_0 para não associação e H_1 para associação. Utilizando cálculos estatísticos adequados, como testes de χ^2 , e analisando os resultados de *p-value*-, rejeita-se ou não H_0 . No caso de rejeição de H_0 fica mostrado associação entre gene ou *locus* estudado e a doença. Neste tipo de estudo, rejeita-se H_0 para valores de $p < 0,01$ ²².

Os estudos de associação são utilizados na detecção de genes de susceptibilidade à determinada doença, os quais apresentam efeitos discretos ou moderados na sua determinação²², o que torna estes testes estatísticos mais adequados para doenças poligênicas e multifatoriais²⁵.

4. PROGRESSOS RECENTES NO MAPEAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE GENES IMPLICADOS NAS EPILEPSIAS

Com o uso combinado das diferentes estratégias para a localização e identificação de genes implicados em doenças humanas vários loci para diferentes formas de epilepsia humana já foram localizados e alguns genes identificados. Como esperado, a maior parte das epilepsias mapeadas até o momento mostra uma herança genética

Mendeliana clássica (autossômica dominante ou recessiva) ou são doenças degenerativas com alterações bioquímicas conhecidas cujos genes já haviam sido previamente identificados. Nessas doenças as estratégias que tiveram sucesso foram os estudos de ligação genética. As formas de epilepsia mais comuns e que apresentam herança genética mais complexa (poligênica e/ou multifatorial) ainda desafiam os pesquisadores da área e mesmo com os progressos nos estudos de associação resultados concretos e replicáveis ainda não estão disponíveis.

É importante diferenciar entre o mapeamento de um *locus* para a doença e a clonagem de um gene. O mapeamento do *locus* com a utilização dos estudos de ligação é o passo inicial para a identificação de um gene que causa doença. Mas somente com a identificação do gene cujas alterações (ou mutações) levam a doença podemos começar a compreender melhor os mecanismos básicos que levam ao aparecimento da epilepsia.

Com os avanços das técnicas de mapeamento, novos genes responsáveis pela transmissão das epilepsias deverão ser mapeados em um futuro bem próximo. O desenvolvimento de novos métodos de análise estatística e de novas técnicas de biologia molecular possibilitarão a localização de genes que predispõem as formas mais comuns de epilepsia e que apresentam uma herança genética complexa. Além disso, interações entre múltiplos genes e fatores ambientais poderão ser melhor investigadas. Isso possibilitará avanços importantes no entendimento dos mecanismos básicos responsáveis pela epileptogênese, o que por sua vez poderá resultar em terapêutica mais específica e eficiente.

OS TESTES MOLECULARES

As mutações são em última instância as responsáveis pelas doenças genéticas. Hoje em dia já existem disponíveis testes moleculares específicos para uma série de mutações. Esses testes tem desempenhado um papel cada vez mais importante na prática clínica, já que apresentam uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de uma série de doenças neurológicas.

Os testes moleculares podem ser realizados a partir do DNA, RNA e proteína, dependendo do tipo de teste ou mesmo do tipo de mutação envolvido. A característica principal do testes

molecular é ser altamente sensível e específico, ou seja sua capacidade de fazer o diagnóstico é muito alta (em várias ocasiões chegando a 100%) e sua porcentagem de resultados falso positivos muito baixa. No entanto, o teste molecular é pontual, ou seja, o teste deve ser orientado por uma suspeita clínica bem firmada. Principalmente devido ao seu alto custo e necessidade de mão de obra altamente especializada, quando se decide por um teste molecular devemos saber o que estamos procurando, qual(ais) o(s) gene(s) possivelmente envolvido(s) ou até que tipo de mutação específica pode estar causando a doença.

Ainda não existe uma recomendação consensual sobre quando e como utilizar testes moleculares para epilepsias na prática clínica. Esse é um assunto que está sendo discutido por especialistas da ILAE e uma recomendação deve ser divulgada em breve. No momento, recomenda-se a utilização de muita cautela na indicação e interpretação de testes moleculares para as epilepsias (este assunto será discutido com mais profundidade nas aulas teóricas e nas discussões de casos durante o curso).

Uma grande dificuldade hoje em dia é se manter atualizado sobre quais os testes disponíveis e mesmo onde estão sendo realizados. Em nosso país, esse tipo de informação não está compilado de maneira sistemática. Havendo interesse do clínico nesse tipo de teste, o ideal é procurar por grupos de pesquisa que têm interesse conhecido na área. Em geral, esses grupos poderão orientar sobre a disponibilidade dos testes moleculares para situações específicas e o local onde poderão ser realizados. Vale lembrar que nenhum teste molecular é atualmente coberto pelo Sistema Único de Saúde no Brasil.

BIBLIOGRAFIA

- Zielinski J.J. Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw J, Richens A e Oxley J (eds) A textbook of Epilepsy, Third edition, Churchill Livingstone, New York, pp:21-48, 1988.
- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30, 389-399, 1989.
- Andermann E. Genetic aspects of the epilepsies. In: Sakai T. and Tsuboi T. (Eds.), Genetic Aspects of Human Behaviour, Igaku-Shoin, Tokyo, pp.129-145, 1985.
- Newmark M.E. and Penry J.K. (Eds.), Genetics of Epilepsy: A Review. Raven Press, New York, 122pp, 1984.
- Scheffer IE, Bhadia K, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant frontal epilepsy: a new syndrome misdiagnosed as a sleep disorder. *Lancet* 1994;343:515-517.
- Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA et al. Familial temporal lobe epilepsy: a benign, unrecognized and common disorder. *Epilepsia* (abstract) 1994; 35 (suppl 8): 109.
- Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998;50:554-557.
- Lopes-Cendes I, Phillips HA, Scheffer IE et al. Genetic linkage studies in familial frontal epilepsy: exclusion of the human chromosome regions homologous to the *EL-1* mouse locus. *Epilepsy Research* 1995; 22:227-233.
- Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR and Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2 *Nat Genetics* 1995;10:117-118.
- Phillips IE, Scheffer IE, Crossland KP, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1108-1116.
- Lennox W.G. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *JAMA*; 146:529-536, 1951.
- Lennox W.G. Epilepsy and Related Disorders. Vols. 1 and 2, Little Brown Company, Boston, 1960.
- Metrakos J.D. and Metrakos K. Genetics of convulsive disorder: II-Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy, *Neurology*; 11:474-483, 1961.
- Andermann E. Multifactorial inheritance of generalized and partial epilepsy. In: Anderson V.E., Penry J.K. and SingC.F. (Eds.), Genetic Basis of the Epilepsies, Raven Press, New York, pp.355-374, 1982.
- Treiman D.M. Genetics of partial epilepsies. In: Beck-Mannagetta G., Anderson V.E., Doose H. and Janz D. (Eds.), Genetics of the Epilepsies. Springer-Verlag, Berlin, pp.73-82, 1989.
- Andermann E. Partial Epilepsy and Related Disorders: Genetic, Metabolic and Prognostic Studies. Ph.D. Thesis, McGill University, 1972.
- Inouye E. Observations on forty twin index cases with chronic epilepsy and their co-twins. *J Nerol Ment Dis*; 130:401-416, 1960.
- Leppert M., McMahon W.M., Quattlebaum T.G. et al. Searching for human epilepsy genes: a progress report. *Brain Pathology* 3: 357-396, 1993.
- Lander E.S., Schork N.J. Genetic dissection of complex traits. *Science*, 256:2037-2048, 1994.
- Kruglyak L e Lander E.S. High-resolution genetic mapping of complex traits. *Am J Hum Genet* 56:1212-1223, 1995.
- Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I) Multilocus models. *Am J Hum Genet* 54: 222-228, 1990.
- Bird, T. D., Jarvik, G. P., Wood, N. W. Genetic association studies: genes in search of diseases. *Neurology* 2001; 57: 1153-1154.
- Lathrop, G.M., Lalouel, J.M., White, R.L. Construction of human linkage maps: likelihood calculations for multilocus linkage analysis. *Genet Epidemiol.* 1986; 3(1):39-52.

24. Lathrop, G.M., Lalouel, J.M. Easy calculations of lod scores and genetic risks on small computers. *Am. J. Hum. Genet.* 1984 Mar;36(2):460-5.
25. Bishop, T., Sham, P. *Analysis of multifactorial disease.* BIOS Scientific Publishers Ltd.: Oxford, 2000. p 24.
26. Murray, J.C., Buetow, K.H., Weber, J.L., Ludwigsen, S., Scherpbier-Heddema, T., Manion, F., Quillen, J., Sheffield, V.C., Sunden, S., Duyk, G.M., et al. A comprehensive human linkage map with centimorgan density. *Cooperative Human Linkage Center (CHLC). Science* 1994 Sep 30;265(5181):2049-54.
27. Lopes-Cendes I. Genética e síndromes epilépticas familiares. In: Guerreiro CM, Guerreiro MM, Cendes, F, Lopes-Cendes I (eds) *Epilepsia*, 3ª edição, Lemos Editorial, São Paulo, Brasil, pp:243-246.
28. John, S., Shephard, N., Guoying, L., Eleftheria, Z., Manqiu, C., Wenwei, C., Vasavda, N., Mills, T., Barton, A., Hinks, A., Eyre, S., Jones, K.W., Ollier, W., Silman, A., Gibson, N., Worthington, J., Kennedy, G.C. Whole-genome scan, in a complex disease, using 11,245 single-nucleotide polymorphisms: comparison with microsatellites. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 2004, 54-64.

GENÉTICA DE LAS EPILEPSIAS. PERSPECTIVA CLÍNICA

ALEJANDRO SCARAMELLI

Las conferencias y las discusiones relacionadas incluirán en primer lugar una ubicación en el tema de Genética de las epilepsias y su relevancia. Se abordará la influencia mutua de la genética molecular y de la clínica, en los avances que se han estado registrando en este campo científico. Se hará énfasis en los distintos aspectos vinculados a la perspectiva clínica, entre ellos la importancia de obtener una muy buena historia clínica del probando, la técnica de anamnesis a utilizar con los familiares, la jerarquía de una caracterización fenotípica clara, el evitar “encasillar” presentación clínica únicamente dentro de los cuadros ya conocidos (habilitando así el espíritu científico y

la posible descripción de nuevos síndromes) y el análisis de co-morbilidad.

Por otra parte, interesa la construcción adecuada de árboles genealógicos y el reconocimiento de familias potencialmente informativas para estudios de genética molecular. También importa recabar datos evolutivos, y aquellos provenientes de estudios paraclínicos complementarios, tales como electroencefalograma y estudios imagenológicos.

Al final, los estudiantes deberían manejar los conceptos arriba mencionados, así como los aspectos éticos ligados a esta temática, incluyendo confidencialidad y consentimiento informado.

GENE EXPRESSION IN THE COURSE OF EPILEPTOGENESIS

FERNANDO LOPES DA SILVA

In order to get insight into the mechanisms that may lead to the development and progression of temporal lobe epilepsy (TLE), the dynamics of gene expression during epileptogenesis in the rat post-status epilepticus (SE) model of TLE can yield interesting information. Gene expression analysis was performed using the Affymetrics Gene Chip System (RAE230A), and GENMAPP and Gene Ontology were used to identify global biological trends in gene expression data in the entorhinal cortex and hippocampus at three times after SE: acute - 1 day, latent phase - 1 week and chronic phase - about 3 months. The immune response is the most prominent process changed during all three phases of epileptogenesis. Synaptic transmission is a downregulated process during the acute and latent phase. GABA receptor subunits involved in tonic inhibition are persistently downregulated, in particular the genes that encode $\alpha 5$ and the α GABA receptor subunit are most dramatically downregulated (around 2 fold). Rats that were stimulated but that did not develop spontaneous

seizures later on, had also some changes in gene expression but this is not reflected in a significant change of specific biological processes.

These data suggest that the targeting of specific genes that are involved in these biological processes may be a promising strategy to slow down or prevent the progression of epilepsy. Especially genes related to the immune response, such as complement factors, interleukins, and genes related to prostaglandin synthesis and coagulation pathway may be interesting targets. The lectures and practical discussions will address the question of how epileptogenesis takes place with the focus on changes of gene expression in a rat model of temporal lobe epilepsy. At the end the students should be able of interpreting the neurobiological mechanisms underlying epileptogenesis, and of understanding how micro-arrays analysis can unravel changes in gene expression; furthermore they will be able to critical analyse how large amounts of gene expression data can be processed in order to obtain relevant information, that may be used in clinical applications.

RESUMO

As crises de ausência se caracterizam por início abrupto, com interrupção das atividades, olhar parado e possível versão dos olhos para cima, com duração de poucos segundos, associadas ao padrão eletrencefalográfico de complexos de espícula-onda (CEO) simétricos ritmados a 2-4Hz, predominantemente a 3Hz, com atividade de base normal, e as crises de ausência atípica, nas quais o início e final seriam menos abruptos e as alterações do tônus menos marcadas do que na forma anterior, associadas a CEO lentos e irregulares, atividade rápida geralmente assimétrica, com atividade de base anormal (ILAE, 1981). Várias síndromes epiléticas apresentam crises de ausência típica: Epilepsia Ausência da Infância, Epilepsia Ausência da Juventude, Epilepsia Mioclônica Juvenil, Epilepsia com crises TCG ao despertar, Epilepsia com Ausências Mioclônicas, Epilepsias desencadeadas por modos específicos de precipitação; as ausências atípicas manifestam-se nas síndromes sintomáticas como a Síndrome de Lennox-Gastaut, Epilepsia com crises Mioclônico-atônicas (ILAE, 1989). Foi verificado o caráter genético da epilepsia ausência desde o trabalho pioneiro de W. Lennox na década de 50 e recentemente pela descrição de genes de susceptibilidade em algumas famílias como SCN1B, GABRG2 e CACNA1H. O tratamento consiste na restrição de fatores desencadeantes como privação de sono e do uso de DAE de amplo espectro como VPA, BZD e LTG.

Unitermos: crise de ausência, epilepsia, EEG, classificação, genética, tratamento.

ABSTRACT

Absence epilepsy

Absence seizures are characterized by abrupt onset, with interruption of activities, staring and possible upwards eye deviation, lasting a few seconds, associated to the EEG pattern of symmetric rhythmic 2-4Hz (predominantly 3Hz) spike-wave complexes (SWC) with normal background activity, and atypical absences, in which the onset and end are less abrupt and tonus abnormalities are less marked than in the latter form, are associated to irregular and slow SWC, fast activity, usually asymmetric, with abnormal background activity (ILAE, 1981). Several epileptic syndromes present typical absence seizures: Childhood Absence Epilepsy, Juvenile Absence Epilepsy, Juvenile Myoclonic Epilepsy, Epilepsy with GTC Seizures on arousal, Epilepsy with Myoclonic Absences, Epilepsy with seizures precipitated by specific factors; atypical absences may be present in symptomatic epilepsies such as Lennox-Gastaut Syndrome and Epilepsy with Myoclonic-astatic Seizures (ILAE 1989). It has been described a genetic pattern in absence epilepsy since the pioneer work of W. Lennox in the fifties and recently by the description of susceptibilities genes in some families such as SCN1B, GABRG2 and CACNA1H. Treatment consists of precipitating factors restriction, such as sleep deprivation, and the use of wide spectrum AEDs such as VPA, BZD and LTG.

Key-words: absence seizure, epilepsy, EEG, classification, genetics, treatment.

I- INTRODUÇÃO

A Comissão de Classificação da ILAE descreveu em 1981, as ausências como crises de início abrupto, com interrupção das atividades, olhar parado e possível versão dos olhos para cima, com duração de poucos segundos, associadas ao padrão eletrencefalográfico de complexos de espícula-onda (CEO) simétricos ritmados a 2-4Hz, predominantemente a 3Hz, com atividade de base normal. Em grupo à parte foram descritas as crises de ausência atípica, nas quais o início e final seriam menos abruptos e as alterações do tônus menos marcadas que na forma anterior associadas a CEO lentos e irregulares, atividade rápida geralmente de forma assimétrica, com atividade de base anormal¹.

A incidência de crises de ausência típica (AT) varia de 0,7-4,6/100.000 na população geral, e de 6-8/100.000 em crianças e adolescentes até a idade de 15 anos^{2,3}.

II - APRESENTAÇÃO CLÍNICO-ELELETROENCEFALOGRÁFICA

A classificação das síndromes epiléticas continua permanentemente em evolução, sendo que a publicação da ILAE de 1989 considera as formas de síndromes epiléticas generalizadas (SEG) idiopáticas que cursam com AT que descreveremos a seguir⁴.

• Epilepsia Ausência da Infância (Picnolepsia)

Poupart em 1705 descreveu esta entidade, que ocorre em crianças normais em idade escolar (pico 6-7 anos), com forte predisposição genética. A epilepsia ausência da infância é mais freqüente em meninas e se caracteriza por crises de ausências muito freqüentes (várias por dia), de curta duração (em média 10 segundos) sem confusão pós-ictal. A classificação da ILAE (1981) reconheceu 7 subformas de AT, a saber¹: 1) Ausência com distúrbio de consciência. O paciente cessa abruptamente suas atividades e permanece com o olhar fixo. Os olhos podem se desviar para cima. As crises terminam subitamente e o paciente geralmente não as percebe, e retoma as suas atividades. 2) Ausência com componente clônico discreto. Ocorrem clonias discretas nas pálpebras, cantos da boca e às vezes extremidades superiores. Os movimentos ocorrem na freqüência de 3Hz e são sutis. 3) Ausência com componente atônico. Hipotonia súbita da cabeça

ou mãos. 4) Ausência com componente tônico. Aumento do tônus nos flexores e extensores, simétrico ou não. Geralmente a hipertonía é discreta e breve. 5) Ausência com automatismos. Quando o ataque é relativamente prolongado, movimentos estereotipados podem mimetizar aqueles das crises parciais complexas. 6) Ausência com sintomas autonômicos. Hiperemia perioral, dilatação pupilar, taquicardia, piloereção, salivacão, incontinência urinária. 7) Formas mistas. Várias combinações das formas descritas acima.

Na adolescência, crises TCG podem se desenvolver, mas geralmente as ausências são o único tipo de crise e desaparecem após alguns anos. Persistência das crises na vida adulta pode ocorrer⁴. O EEG ictal apresenta CEO, a 3Hz, bilaterais, síncronos e simétricos (Figura 1).

Ocasionalmente se observam descargas assimétricas, com mudança de lado e unilaterais. As descargas começam subitamente; a freqüência é geralmente de 3,0-3,5Hz no início e diminui para 2,5-3,0Hz no final, e a espícula pode ficar menos evidente. As ausências são precipitadas pela hiperventilação em praticamente todos os pacientes não tratados e pela fotoestimulação em 15% destes. Atividades que exijam atenção suprimem as crises. O EEG interictal mostra descargas de CEO a 3Hz. No entanto deve-se salientar, que o diagnóstico da manifestação clínica depende dos testes utilizados. A atividade de base é normal, e eventualmente pode-se observar atividade delta posterior rítmica intermitente (Figura 2). Durante o sono leve e também nos estágios profundos (3 e 4) as descargas aumentam em freqüência e irregularidade e podem se desenvolver em espículas múltiplas.

Panayiotopoulos *et al.* aventaram a hipótese de que as AT teriam características específicas nas diferentes síndromes⁵. Ao estudarem várias formas de AT observaram que o grau de comprometimento da consciência diminui com a idade. Ausências com discreta perda do contato em crianças denotariam, portanto, epilepsias que se manteriam até a vida adulta. Segundo esses autores, outras alterações clínicas ictais iniciais como desvio dos olhos e tremores palpebrais, seriam inespecíficas. Ausências com duração mais prolongada com maior comprometimento da consciência poderiam ser acompanhadas por automatismos, vocalização, parada das atividades voluntárias ou involuntárias e abertura dos olhos. Panayiotopoulos considera que na epilepsia au-

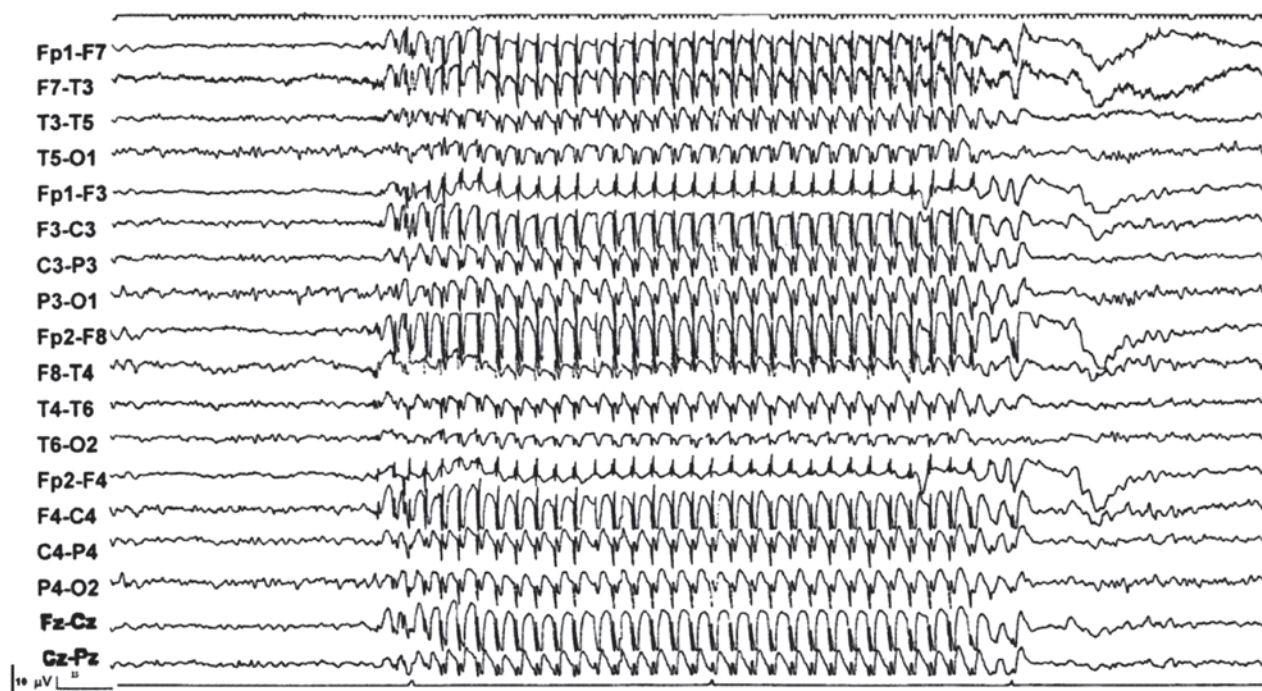


Figura 1. Paroxismos de complexos espícula-onda ritmados a 3Hz de projeção generalizada síncrona e simétrica em criança de 10 anos de idade, que apresentava crises de ausência típica (*Epilepsia Ausência da Infância*).

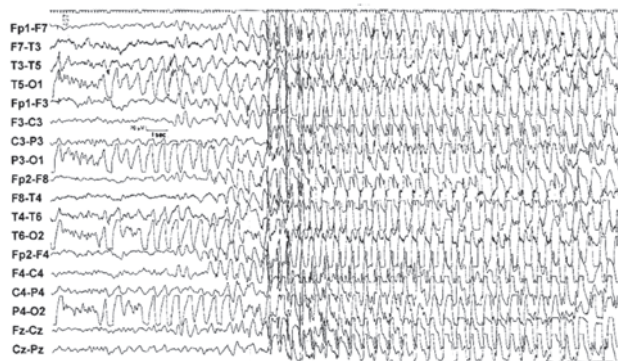


Figura 2. Surtos de complexos espícula-onda ritmados a 3Hz, de projeção generalizada precedidos por surto de ondas lentas ritmadas nas regiões occipitais em paciente de 10 anos de idade, que apresentava crises de ausência típica (*Epilepsia Ausência da Infância*).

sência da infância as características eletrográficas são específicas para essa síndrome⁶. O EEG interictal mostra atividade de base normal ou surtos de atividade delta rítmica nas regiões posteriores (do inglês *occipital intermittent rhythmic delta activity*, OIRDA) e o ictal, CEO de projeção generalizada de morfologia regular e relação constante de espículas e ondas lentas, com duração de 10-12 segundos. Guilhoto et al. observaram boa evolução nos pacientes que apresentavam OIRDA e correlação com o tratamento,

sugerindo que esse fosse um elemento de caráter epileptiforme⁷.

- Epilepsia ausência juvenil

As ausências são as mesmas da picnolesia, mas ausências com movimentos retropulsivos são menos comuns e a frequência de crises é menor. A manifestação clínica aparece na adolescência. Associação com crises TCG é comum e frequentemente estas crises precedem o aparecimento das ausências e ocorrem ao despertar; crises mioclônicas também podem se associar. A distribuição nos sexos é igual. Resposta à terapêutica é excelente⁴.

O eletrencefalograma interictal na epilepsia ausência juvenil caracteriza-se pelo aparecimento de descargas de CEO de distribuição generalizada, simétrica com acentuação frontal, geralmente ritmada a frequência superior a 3Hz (3,5-4Hz) (Figura 3). Para Panayiotopoulos as ausências na epilepsia ausência juvenil são acompanhadas por CEO, poliespícula-onda (PEO), às vezes com fragmentação das descargas e duração mais longa do que na forma da infância, em torno de 9-23 segundos⁶. Fotossensibilidade foi observada em 7,5% dos pacientes⁸.

- Epilepsia mioclônica juvenil (Pequeno mal impulsivo)



Figura 3. Paroxismos de complexos espícula-onda, algo ritmados (>3 Hz), de projeção generalizada em paciente de 14 anos de idade, que apresentava crises de ausência típica (*Epilepsia Ausência Juvenil*).

Aparece ao redor da puberdade e se caracteriza por crises com abalos mioclônicos irregulares predominando nos braços, de forma bilateral, única ou repetida, arritmica. Os abalos podem provocar quedas, não sendo notado distúrbio de consciência. O distúrbio pode ter um caráter hereditário e a distribuição nos sexos é igual. Frequentemente se associam crises TCG, e mais raramente ausências. As crises ocorrem logo após o acordar e são precipitadas pela privação de sono. O padrão eletrográfico característico na epilepsia mioclônica juvenil é a presença de descargas de complexos de PEO simétricos, de frequência superior a 3Hz, com acentuação fronto-central e variação do número de espículas de cinco a 20. Durante as crises de ausência, observa-se padrão de espícula-onda ritmada a 3-4Hz⁴. Anormalidades focais foram relatadas em alguns estudos^{9,10}. Estas alterações focais por vezes podem dificultar o diagnóstico desta entidade, especialmente nos casos em que as ausências iniciam-se antes das crises mioclônicas. Fotossensibilidade está presente em cerca de um terço dos casos. As crises são de fácil controle com drogas apropriadas^{4,11}.

- Epilepsia com crises TCG ao despertar

As crises ocorrem na maioria dos casos na segunda década de vida, exclusivamente ou predominantemente ao despertar (>90%), independente da hora do dia. Podem ocorrer também outros tipos de crises, como as ausências e as crises mioclônicas. Crises podem ser causadas pela privação de sono e outros fatores externos; há freqüente predisposição genética. O EEG mostra padrão das epilepsias generalizadas idiopáticas e há freqüente fotossensibilidade⁴.

- Outras epilepsias generalizadas idiopáticas não definidas acima.
- Epilepsias com crises precipitadas por modos específicos de ativação. Crises precipitadas são aquelas nas quais fatores ambientais ou internos consistentemente as precedem. Relação consistente pode ser reconhecida entre um ou mais eventos não ictais e a ocorrência de crise estereotipada específica⁴.

Na classificação da ILAE de 1989 as formas de SEG criptogênicas ou sintomáticas que cursam com ausências são as que serão descritas a seguir⁴.

- Síndrome de Lennox-Gastaut

As crises se iniciam entre 1-8 anos, geralmente associadas a retardo mental e são comumente tônicas, atônicas, crises de ausência atípica, e mais raramente mioclônicas, TCG e parciais. O EEG mostra atividade de base lenta, CEO lentos (<3Hz) e em sono surtos de atividade rápida em torno de 10Hz⁴.

- Epilepsia com crises mioclônico-astáticas

As crises se iniciam após desenvolvimento neuropsicomotor normal. Entre 2-5 anos e são mioclônicas, astáticas, mioclônico-astáticas, ausências com componentes clônicos e tônicos e TCG. O EEG pode mostrar ritmo 4-7Hz, ter CEO rápidos ou polispícula-onda⁴.

- Epilepsia com ausências mioclônicas

As crises se iniciam por volta dos 7 anos e se caracterizam por ausências acompanhadas por abalos rítmicos clônicos, frequentemente associados a uma fase tônica. Retardo mental e refratariedade medicamentosa podem ocorrer. O EEG mostra CEO bilaterais síncronos e simétricos ritmados a 3Hz⁴.

A proposição de classificação de crises da ILAE de 2001 inclui as seguintes entidades clínicas entre as formas de SEG idiopáticas que podem cursar com ausências: Epilepsia com Crises

Mioclônico-astáticas; Epilepsia Ausência da Infância; Epilepsia com Ausências Mioclônicas; Epilepsia Generalizada Idiopática com Fenótipos variáveis, que inclui a Epilepsia Ausência Juvenil, a Epilepsia Mioclônica Juvenil e a Epilepsia com crises TCG; e finalmente a Epilepsia Generalizada com Crises Febris plus (EGCF⁺)¹².

Em 1997 Berkovic & Scheffner descreveram família australiana que apresentava crise febril (CF) e outros tipos de crises generalizadas afebris (mioclônicas, atônicas, tônico-clônicas, ausências), e a entidade foi chamada de EGCF⁺, em que várias apresentações fenotípicas estão presentes dentro da mesma família: CF clássicas; CF que persistem além da idade de 6 anos (CF plus); e CF associadas a outros tipos de crises generalizadas afebris (EGCF⁺)¹³.

Não há consenso na literatura sobre a classificação das síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas que cursam com ausências. Panayiotopoulos et al. aventaram a hipótese de que as AT teriam características específicas nas diferentes síndromes^{5,6,14}. Há alguns autores que sugerem a existência de um *continuum* em relação à apresentação clínica e resposta terapêutica. Berkovic et al. discutiram que as síndromes generalizadas representam espectros distintos de acordo com o tipo de fatores etiológicos encontrados (“*continuum* biológico”)¹⁵. A apresentação clínico-eletroencefalográfica das SEG que cursam com ausências é muito ampla, e por vezes há casos que não podem ser classificados. Guilhoto observou em estudo de 43 pacientes que apresentavam crises de AT, que apenas cerca de 2/3 deles, uma classificação poderia ser adotada, usando tanto critérios da ILAE (1989), como aqueles descritos por Panayiotopoulos (1997)^{16,17}.

O grupo de classificação da ILAE em relato publicado recentemente (2006) considerou sistemas alternativos na classificação das crises e síndromes epiléticas¹⁸. Este relato dividiu as crises epiléticas em crises auto-limitadas e estado de mal epilético. As crises de ausências foram agrupadas entre as de início generalizado em 3 tipos: 1) AT: aquelas presentes na ausência da infância, da juventude e as do tipo fantasma¹⁹, sendo que não está claro se representam espectro maturacional da mesma fisiopatologia ou diferentes entidades; 2) ausências atípicas: com manifestações variáveis de hipo ou atonia; 3) ausências mioclônicas: componente clônico rítmico (2,5-4,5Hz) associado a fase tônica. O estado de

mal de ausência foi dividido em: 1) Típico e Atípico: nas formas idiopáticas tem similaridades às crises de ausência atípica e nas sintomáticas pode haver sobreposição a estado de mal focal devido a lesões nas regiões frontais; também citadas formas induzidas por drogas, de início recente no idoso e por suspensão de drogas, que apresentam mecanismos semelhantes; 2) Ausência Mioclônica: acompanhado por abalos mioclônicos nos membros superiores associados a CEO a 3Hz, geralmente refratário a DAE. As síndromes epiléticas por sua vez foram divididas em relação à faixa etária, e as síndromes citadas acima, nos grupos da infância (Epilepsia com crises Mioclônico-astáticas, Epilepsia com Ausências Mioclônicas, Síndrome de Lennox-Gastaut, Epilepsia Ausência da Infância) e da juventude (Epilepsia Ausência da Juventude, Epilepsia Mioclônica Juvenil), além de condições especiais (Epilepsia somente com crises TCG, Epilepsias Reflexas, Epilepsia com Crises Febris plus)¹⁸.

Há outras formas de SEG com ausências não descritas na classificação da ILAE. Panayiotopoulos et al. descreveram pacientes com história familiar para epilepsia que apresentavam crises de ausência de início na infância ou adolescência acompanhadas por mioclonias periorais, podendo ser associadas ulteriormente a crises TCG e estado de mal de ausência²⁰. O EEG ictal mostra descargas de CEO irregulares e multiespícula-onda com frequência de 3-4Hz. A síndrome de ausências fantasmas (“phantom-absences”) e crises TCG se caracteriza pela presença de crises de ausência com duração inferior a 3-4 segundos e estado de mal de ausência na vida adulta¹⁹. Verifica-se portanto uma grande gama de apresentações clínicas que podem estar correlacionadas a um substrato comum, como mostrado em trabalho de Betting et al (2006) que mostrou aumento volumétrico da região anterior talâmica em pacientes com crises de ausência quando comparados a outras formas de SEG idiopáticas sem ausências²¹.

III- ASPECTOS GENÉTICOS

Em 1951, Lennox observou que gêmeos monozigóticos apresentavam em 75% das vezes, concordância para as crises de ausência, em 84%, para o traço espícula-onda a 3Hz²². Metrakos & Metrakos, em 1961, ao estudarem as famílias de 211 pacientes, aventaram modo de transmissão

autossômico dominante dos CEO, com penetração máxima idade-dependente não relacionada à presença de crises²³. Doose *et al.*, em 1973, na análise de 252 pacientes, observaram indícios de herança multifatorial nas ausências com padrão de espícula-onda²⁴. Janz *et al.* (1994), ao estudarem 31 famílias com mais de um indivíduo com epilepsia ausência, relataram concordância para formas com caráter picnoléptico ou não, sugerindo subsíndromes geneticamente distintas²⁵. Possíveis sítios de acometimento em pacientes com epilepsia ausência da infância foram descritos na década de 90, como o cromossomo 8q24 em uma família indiana²⁶ e polimorfismo no gene do receptor de glutamato em 20 famílias de pacientes com a forma juvenil²⁷.

Posteriormente várias mutações em genes que codificam canais iônicos ou receptores de membrana foram descobertas em famílias com EGCF⁺²⁸⁻³⁰. Recentemente alguns estudos descreveram famílias com CF associadas a crises de ausência em que foram observadas mutações nos genes da subunidade $\alpha 2$ do receptor GABAA (GABRG2)³¹⁻³³ e da subunidade $\beta 1$ do canal de sódio voltagem dependente (SCN1B)³⁴. Foram também descritas mutações dos canais de cálcio (CACNA1H) em pacientes da China na epilepsia ausência³⁵, não confirmados em pacientes europeus³⁶.

IV- TRATAMENTO

A abordagem terapêutica das SEG que cursam com ausências consiste em medidas gerais de aconselhamento, evitando-se fatores desencadeantes como privação de sono, e tratamento medicamentoso. De uma forma geral, estas síndromes respondem bem à terapêutica e cerca de 80% dos pacientes evoluem com controle das crises. A maioria dos autores considera o VPA, e mais recentemente seu derivado, o divalproato de sódio, as DAE de escolha³⁷⁻⁴⁰. Bourgeois, ao chefiar o Grupo Colaborativo de Estudo sobre monoterapia com VPA no tratamento das epilepsias primárias generalizadas (1987), observou controle das ausências em 82% de 51 casos³⁷. No entanto, baseados em seu perfil de efeitos colaterais, especialmente em pacientes do sexo feminino em idade fértil, alguns grupos preconizam a utilização da LTG⁴¹⁻². O VPA tem como efeitos colaterais comuns, ganho de peso, queda de cabelos e tremores dose-dependentes, e efeitos mais raros, encefalopatia, falência hepática,

de maior risco, em crianças abaixo de 2 anos⁴³. Deve-se lembrar também da possível teratogenicidade quando usado em adolescentes do sexo feminino, sendo recomendada a suplementação com ácido fólico.

No tratamento das ausências também podem ser utilizadas DAE de segunda linha como ETX, benzodiazepínicos, e mais recentemente LTG. ETX é considerada por alguns a droga de escolha nos casos de ausências sem crises TCG, especialmente pelos poucos efeitos colaterais, como soluços e anorexia. Alguns autores consideram eficácia semelhante de ETX e VPA no tratamento das ausências⁴⁴⁻⁵. Em casos refratários à associação ETX e VPA, uso de outras DAE foi descrito, como benzodiazepínicos, acetazolamida e mais recentemente LTG^{40-2,46-7}. Deve-se lembrar que certas DAE podem desencadear ausências ou mioclonias, como DPH e CBZ, ou exacerbá-las, como PMD e PB⁴⁸.

REFERÊNCIAS:

1. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
2. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence. *Acta Pædiatr Scand* 1988; 77: 860-866.
3. Sander JWAS. The epidemiology and prognosis of typical absence seizures. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds). *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: Churchill Livingstone International, 1995: pp.135-144.
4. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
5. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. *Brain* 1989; 112: 1039-1056
6. Panayiotopoulos CP. Absence Epilepsies. In: Engel J, Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: pp 2327-2346.
7. Guilhoto LMFF, Manreza MLG, Yacubian EMT. "Occipital intermittent rhythmic delta activity in absence epilepsy". *Arq Neuro-Psiquiatr* 2006; 64: x-x
8. Wolf P. Juvenile absence epilepsy. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, ed. *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: Churchill Livingstone International, 1995: pp. 161-173.
9. Grünwald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 497-499.

10. Baise-Zung C, Guilhoto LMFF, Grossmann RM. Juvenile Myoclonic Epilepsy: non-classic electroencephalographical presentation in adult patients. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 171-175.
11. Janz D, Waltz S. Juvenile myoclonic epilepsy with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: Churchill Livingstone International, 1995: pp.174-183.
12. Engel Jr. J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
13. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
14. Panayiotopoulos CP. Debate on classification of epileptic syndromes with typical absences. Section 3: Typical absences are syndrome-related. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: Churchill Livingstone International, 1995: pp. 300-319.
15. Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 1987; 37: 993-1000.
16. Guilhoto LMFF. Aspectos clínicos e eletrencefalográficos de crises de ausência típica. São Paulo, 1999. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
17. Guilhoto LMFF, Manreza MLG, Yacubian EMT. Syndromic classification of patients with typical absence seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3A): 580-587.
18. Engel Jr. J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568.
19. Panayiotopoulos CP, Koutroumanidis M, Giannakodimos S. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalized tonic-clonic seizures, and frequent absence status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 622-627.
20. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Giannakodimos E, Robinson RO. Perioral myoclonia with absences: a new syndrome. In: Wolf P, ed. *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey & Company Ltd., 1994: pp. 143-153.
21. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 575-580.
22. Lennox W. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *JAMA* 1951; 146: 529-536.
23. Metrakos K, Metrakos JD. Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology* 1961 ; 11: 474-483.
24. Doose H, Gerken H, Horstmann T, Völzke E. Genetic factors in spike-wave absences. *Epilepsia* 1973; 14: 57-75.
25. Janz D, Beck-Mannagetta G, Spröder B, Spröder J, Waltz S. Childhood absence epilepsy (pyknolepsy) and juvenile absence epilepsy: one or two syndromes? In: Wolf P, ed. *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey & Company Ltd., 1994: pp. 115-126.
26. Fong GC, Shah PU, Gee MN *et al.* Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4Hz spike and multispikes-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1117-11129.
27. Sander T, Hildmann T, Kretz R *et al.* Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GR1K1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997, 74: 416-421.
28. Sander T, Schulz H, Saar K *et al.* Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Human Molecular Genetics*, 2000; 9: 1465-1472.
29. Gourfinkel-An I, Baulac S, Nabbout R *et al.* Monogenic idiopathic epilepsies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 209-218.
30. Hirose S, Mitsudome A, Okada M, Kaneko S. Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Genetics of idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 1): S38-S43.
31. Wallace RH, Martini C, Petrai S *et al.* Mutant GABA(A) receptorgamma 2 subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52.
32. Kanaura C, Haug K, Sander T *et al.* A Splice Mutation in GABRG2 Associated With Childhood Absence Epilepsy and Febrile Convulsions. *Arch Neurol* 2002; 59; 1137-1141.
33. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA A receptor mutation. *Brain* 2003; 126: 230-240.
34. Audenaert D, Claes L, Ceulemans B, Loefgren A, Broeckhoven CV, Jonghe PD. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures/ and early-onset absence epilepsy. *Neurology* 2003; 61; 854-856.
35. Chen Y, Lu J, Pan H *et al.* Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 239-243.
36. Chioza B, Everett K, Aschauer H *et al.* Evaluation of CACNA1H in European patients with childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research* 2006; 69: 177-181.
37. COLLABORATIVE STUDY GROUP: Bourgeois B, Beaumanoir A, Blajev B *et al.* Monotherapy with valproate in primary generalized epilepsies. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl. 2): S8-S11.
38. Bourgeois BF. Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 (Suppl 2): S27-S32.
39. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA *et al.* Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 1045-1070.
40. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 75-79.
41. Ferrie CD, Robinson CP, Panayiotopoulos CP, Knott C. Lamotrigine in typical absence seizures. *Neuropediatrics* 1993; 24: 172.
42. Mikati MA, Holmes GL. Lamotrigine in absence and primary generalized epilepsies. *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl 1): S29-S37.
43. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA & Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. U.S. experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-207.

44. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, Neill BO, Daly M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 830-836.
45. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982;; 32: 157-163.
46. Dreifuss FE, Penry JK, Rose SW, Kupferberg HJ, Dyken P, Sato S. Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1975;; 25: 255-258.
47. Lombroso CT, Forsythe I. Long-term follow-up of acetazolamide (diamox) in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1969; 1: 493-500.
48. Wolf P. Treatment of the Idiopathic (Primary) Generalized Epilepsies. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996: pp. 238-246.

SEIZURES AND EPILEPSIES EARLY IN LIFE

SOLOMON L. MOSHÉ, MD

The Saul R. Korey Department of Neurology, the Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Department of Pediatrics, Laboratory of Developmental Epilepsy, Albert Einstein College of Medicine, 1410 Pelham Parkway South, Bronx, NY, USA.

The lectures and practical discussions will address issues relating to seizures and epilepsies in humans early in life. They will cover the gamut of behavioral manifestations; their etiology and prognosis and differentiate from non epileptic movement disorders. Characteristic EEG patterns will be shown that include ictal and postictal abnormalities.

Additional lectures will describe animal models of seizures and epilepsies that may depict the

unique features of the human seizures during the first year of life. The lectures will raise the important issues related to the emergence of these seizures and their pathophysiology.

At the end the students should be able recognize human seizures and their EEG correlates; will know how to produce experimental seizures in young animals; be aware of the limitations of the models; develop an understanding as to why the immature CNS is susceptible to seizures; what are the consequences and how to look for therapeutic regimens that take into account the developmental stage of the brain as a function of gender.

SÍNDROMES EPILÉPTICAS FOCAIS BENIGNAS DO PERÍODO NEONATAL ATÉ A ADOLESCÊNCIA

CARMEN SILVIA MOLLEIS GALEGO MIZIARA

RESUMO

Objetivo: Este estudo enfatiza a variedade de síndromes epilépticas focais benignas entre o período neonatal e a adolescência. As crises focais em princípio parecem ser de sintomáticas e com mau prognóstico, especialmente nas crianças pequenas e no adolescente. Mas muitas crises focais são benignas e em comum algumas características: desenvolvimento psicomotor normal previamente ao início das crises epilépticas; exame neurológico normal; manutenção do padrão normal do desenvolvimento psicomotor durante a evolução; e desaparecimento das manifestações clínicas antes do final da adolescência. A epilepsia rolândica é a mais comum das epilepsias focais benignas na infância. Devido a sua evolução benigna, a avaliação neuropsicológica é considerada desnecessária. Entretanto, muitas crianças com epilepsia rolândica apresentam transtornos neuropsicológicos, com conseqüente impacto negativo no desempenho social e acadêmico.

Unitermos: crise neonatal benigna familiar e não-familiar, crise focal benigna do lactente familiar e não-familiar, epilepsia focal benigna da infância com descarga centrottemporal, epilepsia rolândica, epilepsia occipital benigna tipo Panayiotopoulos e tipo Gastaut, crise focal benigna da adolescência.

ABSTRACT

Benign focal epileptic syndromes from neonatal period to adolescence

Objective: This study emphasizes the variety of focal benign epileptic syndromes between neonatal and adolescence periods. Focal seizures always seemed to be of symptomatic origin with a bad prognosis especially in infants below two years, childhood and adolescents. However, many focal seizures are benign and have commons manifestations: normal psychomotor developmental before onset; normal neurological findings at onset; normal psychomotor development during evolution; and recovery before or during adolescence. Rolandic epilepsy is one of the most common focal epilepsies syndromes in childhood. Due to the reported benign evolution of this syndrome, neuropsychological assessment has been considered unnecessary. However, many children with rolandic epilepsy have developing neuropsychological disorders, with an impact on social and academic adjustment.

Key words: benign familial and non-familial neonatal seizures, benign familial and non-familial infantile seizures, benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes, rolandic epilepsy, benign occipital epilepsy Panayiotopoulos type and Gastaut type, benign focal epilepsy of adolescence.

As síndromes epilépticas benignas apresentam como particularidade o bom prognóstico. São consideradas benignas as epilepsias facilmente tratadas, ou que não requeiram tratamento, e que remitam sem seqüela ³⁰.

As epilepsias focais, em geral, são investigadas no sentido de descartar lesões estruturais responsáveis pelas manifestações clínicas e eletroencefalográficas. Porém, nas epilepsias focais benignas (EFB) não são encontradas lesões estruturais cerebrais de base que justifiquem as manifestações clínicas focais, assim como presença de sinais e sintomas neurológicos, sendo que a etiologia mais provável é idiopática, onde fatores geneticamente determinados são responsáveis pelo transtorno leve, mas reversível, no processo da maturação cortical cerebral. Portanto, é importante lembrar que idiopático não é sinônimo de ^{benigno} (59).

O novo esquema de classificação e terminologia das síndromes epilépticas proposto pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) estabelece no grupo de síndromes epilépticas focais idiopáticas do lactente e da criança as seguintes síndromes ⁽²⁹⁾: a) Crise benigna não-familiar do lactente; b) epilepsia benigna da infância com descarga centrottemporal (epilepsia rolândica); c) epilepsia occipital benigna da infância de início precoce (tipo Panayiotopoulos); e d) epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut).

Enquanto no grupo das epilepsias focais familiares (autossômicas dominantes) estão relacionadas crises focais benignas, entre elas temos: a) crise neonatal familiar benigna; b) crise familiar benigna do lactente.

CRISE NEONATAL BENIGNA FAMILIAR

Crise neonatal benigna familiar (CNBF) é uma condição rara, descrita pela primeira vez em 1941 por Antoni como condição hereditária de crises neonatais de bom prognóstico. Pela classificação das epilepsias e síndromes epilépticas de 1989 está incluída no grupo das epilepsias idiopáticas generalizadas, mas na nova proposta de classificação está incluída no grupo das focais benignas. É uma síndrome epiléptica de transmissão autossômica dominante com alta penetrância (85%). O primeiro mapeamento indicou o cromossomo 20q, mas atualmente é sabido que além da heterogeneidade também é causada por mutação dos canais de potássio, subunidade KCNNQ2 localizado no 20q13.3 e mutação KCNQ3 no

cromossomo 8q24. Assim foi denominada de duas maneiras distintas ^(65, 8, 67, 44, 14, 40, 17): a) EBN1 - cromossomo 20q13.3; gene KCNQ2; e b) EBN2 - cromossomo 8q24; gene KCNQ3

Em 54% dos casos as crises têm início entre o segundo e oitavo dia de vida, mas pode acontecer até no terceiro mês ^(76,54). A CNBF acomete recém-nascidos normais de ambos os sexos. As crises inicialmente se manifestam com componente tônico, taquicardia e curtos períodos de apnéia, seguidas de movimentos clônicos focais ou generalizados precedidos de vocalização ou automatismos motores ⁽⁶⁴⁾. As crises são breves, em clusters (até 20 vezes por dia) e no período pós-ictal as crianças parecem normais ⁽¹⁶⁾. A remissão, que pode ser espontânea, ocorre em torno do 16º mês de vida, mas 11% das crianças vão apresentar outros tipos de crises mais tarde, sendo 5% crises febris ^(76,19).

O EEG interictal é normal, mas pode exibir atividade focal ou multifocal, de ondas tetas pontiagudas alternantes. Por sua vez EEG ictal registra inicialmente atenuação generalizada do traçado seguida de espículas ou ondas lentas generalizadas ou focais ⁽²⁾.

CRISE NEONATAL BENIGNA NÃO-FAMILIAR

As crises ocorrem em torno do 5º dia de vida, podendo variar entre o terceiro e o sétimo dia, sendo por vezes descrita como crise do quinto dia. Não existe história familiar de crises benignas no mesmo período o que torna o diagnóstico precoce da síndrome muito prejudicado.

As crises acometem crianças normais, sem antecedente mórbido pré ou perinatal, com discreta predisposição para o sexo masculino. As manifestações clínicas ictais são caracterizadas por movimentos clônicos rápidos (1 a 3 minutos) e repetitivos, nunca tônicos, geralmente unilaterais, associados à irregularidade respiratória, por vezes apnéia, durando em média 24 a 48 horas e remitem sem deixar seqüelas. Exames clínicos e de neuroimagem são normais.

O EEG interictal é normal, enquanto o interictal registra atividade ritmada na região centrottemporal ^(2,51).

CRISE FOCAL BENIGNA DO LACTENTE FAMILIAR E NÃO-FAMILIAR

Este grupo não está incluído na classificação das epilepsias e síndromes epilépticas de 1989

da ILAE ⁽¹⁹⁾. Na proposta de nova classificação esta síndrome foi incluída na lista das síndromes epiléticas como crise benigna familiar do lactente não-familiar (grupo das síndromes focais idiopáticas do lactente e da infância) e crise benigna familiar do lactente (grupo das síndromes focais familiares – autossômica dominante).

A ocorrência de crises epiléticas no primeiro ano de vida geralmente é considerada de prognóstico desfavorável ^(15,20,74). O diagnóstico de crises focais benignas nesta faixa etária é também difícil de ser estabelecido. O componente focal muitas vezes não é identificado prontamente, sendo as crises erroneamente diagnosticadas como primariamente generalizadas. A confirmação da etiologia idiopática, descartando causas secundárias nem sempre é tarefa fácil ⁽⁷³⁾. Por todas estas razões o médico diante de crises no lactente precisa atuar com cautela.

Após a década de 60 vários registros de lactentes com crises focais complexas com ou sem generalização secundária e com boa evolução, na presença ou não de história familiar de crises focais complexas benignas também durante o primeiro ano de vida, ocorreram ^{34,53,70}.

São descritas duas formas de crises focais benignas do lactente (CFBL), a forma familiar e a não-familiar ou esporádica. As duas apresentam muitas semelhanças entre si, diferenciando-se mais evidentemente história familiar.

Esta síndrome é caracterizada por *clusters* de crises focais no primeiro ou segundo ano de vida, em lactentes sadios e sem evidente fator etiológico. As crises se manifestam com interrupção da movimentação espontânea da criança, comprometimento da consciência, fixação ocular e generalização secundária ⁽⁷⁰⁾.

Watanabe et al., descreveram sete lactentes com história de crises generalizadas e que responderam muito satisfatoriamente à droga antiepiléptica (DAE), permanecendo assintomáticos, mesmo após a retirada da medicação, e sem qualquer comprometimento neurológico. Das sete crianças apenas quatro tinham história familiar para epilepsia benigna. As crises se manifestavam em *clusters* (duas a cinco vezes por dia), tanto em vigília como em sono, caracterizadas por com interrupção da atividade motora, abertura e fixação ocular, duração de segundos, seguidas de crise tônico-clônica generalizada. O eletroencefalograma (EEG) ictal mostrou descargas focais ora de ondas rápidas de baixa voltagem ritmadas,

ora ondas agudas ou espículas repetitivas de grande amplitude e baixa frequência com espraio para o hemisfério contralateral e regiões adjacentes. Neste grupo esporádico o sítio da descarga epilética varia, com envolvimento da região temporal nos casos de crises focais complexas sem generalização e focos variáveis nos casos de crises focais complexas com generalização secundária ^(71,73).

Watanabe et al., descreveram estas crises focais de suas formas distintas, com generalização secundária e sem generalização secundária ^(72,73).

Nesta forma, considerada não-familiar ou esporádica, as manifestações clínicas são algo mais tardias, entre 3º e 20º mês de vida.

Vigevano et al., 1990, descreveram lactentes, maior incidência entre os do sexo masculino, com crises focais com generalização secundária no primeiro ano de vida, com muitas semelhanças clínicas com as descritas por Watanabe, e que apresentavam história familiar de convulsões benignas durante os primeiros anos de vida com transmissão autossômica dominante. Os autores sugeriram o termo “convulsão familiar benigna do lactente”, mas pela terminologia proposta pela ILAE a palavra convulsão deve ser substituída por crise ⁽²⁹⁾. Nesta forma, tida como familiar, as crises têm início entre o 4º e 7º mês de vida. As manifestações clínicas são as descritas acima, mas Vigevano acrescenta o componente hipertônico difuso, o desvio oculocefálico, a cianose e os abalos clônicos unilaterais ⁽⁷⁰⁾. Outro diferencial com a forma esporádica e a localização do sítio epileptiforme nos registros ictais, que é a região parieto-occipital.

O reconhecimento destas formas de epilepsia, como já foi descrito, não é simples, mas propuseram cinco itens que serviriam como critério de “possível” identificação precoce desta síndrome epilética: a) crises focais complexas com ou sem generalização secundária; b) desenvolvimento neuropsicomotor e achados neurológicos normais antes do início das crises; c) EEG interictal normal; d) tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética de crânio normais; e) ausência de crises nas quatro primeiras semanas de vida. Para a definição do diagnóstico definitivo de epilepsia focal benigna do lactente os autores acrescentaram dois outros critérios: a) desenvolvimento neuropsicomotor normal além dos cinco anos de idade; e b) ausência de crises após os dois anos de idade. A conclusão dos autores é

da possibilidade de diagnóstico ser feito precocemente, mas com necessidade de reavaliação do parecer após os dois anos de idade da criança para precisar o diagnóstico ⁽⁵⁵⁾. Seguindo estes critérios, foram avaliadas 39 crianças que aos dois anos foram diagnosticadas como “possíveis” CFBL. Aos cinco anos 35 crianças receberam o diagnóstico definitivo e aos oito anos 33 delas tiveram o diagnóstico confirmado ⁽⁵⁶⁾.

EPILEPSIAS FOCAIS BENIGNAS DA INFÂNCIA

A nova classificação das síndromes epiléticas proposta pela ILAE inclui três síndromes focais benignas na infância: a) Epilepsia benigna da infância com descarga centrotemporal; b) Epilepsia occipital benigna da infância de início precoce (tipo Panayiotopoulos); e c) Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut). A diferença com a classificação anterior, Comissão de 1989, além da subdivisão das epilepsias com paroxismos occipitais foi a exclusão da epilepsia primária da leitura deste grupo com sua inclusão no grupo das epilepsias reflexas.

São definidas como epilepsias focais benigna da infância (EFBI) as epilepsias com características eletroencefalográfica e clínicas bem definidas, acometendo crianças, que evoluem favoravelmente e que desaparecem na adolescência ou próxima a ela. O início das crises na infância e de sua resolução na adolescência sugerem como etiologia mais provável as alterações da maturação cortical determinada geneticamente ^(25,26,58).

Dalla Bernardina et al., 1992, estabeleceram critérios clínicos e eletroencefalográficos para definir as EFBI que são os seguintes ⁽²¹⁾:

Clínicos

- Ausência de evidência clínica ou de neuroimagem de lesão cerebral;
- História familiar de epilepsia idiopática (não necessariamente);
- Sintomas variáveis, mas nunca crises generalizadas tônicas ou atônicas;
- Desaparecimento das crises epiléticas até a adolescência;
- Ausência de comprometimento cognitivo ou comportamental por longo período.

Eletroencefalográficos

- Atividade de base normal;
- Organização normal durante o sono;
- Onda aguda ou ponta focal interictal característica, com localização variável;

- Possível aparecimento multifocal das descargas epiléticas;
- Breves períodos de pontas ondas generalizadas, sem aumento durante o sono e geralmente sem expressão clínica;
- Aumento da frequência da ponta ou da onda aguda focal durante o sono lento.

EPILEPSIA FOCAL BENIGNA DA INFÂNCIA COM DESCARGAS CENTROTEMPORAIS

A epilepsia focal benigna da infância com descargas centrotemporais (EFCT) também conhecida como epilepsia rolândica (ER) é a forma mais comum de epilepsia da infância, e representa aproximadamente 15 a 20% de todas as epilepsias na criança menor que 15 anos e 24% daquelas entre 5 e 14 anos ⁽¹⁰⁾. A prevalência de ER é estimada em torno de 2% de todas as crianças e é quatro vezes mais comum que a epilepsia ausência típica com espícula-onda a 3 Hz ^(38,13).

A Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas de 1989 - Comissão de 1989 - descreve a EFCT como uma síndrome epilética caracterizada por crises motoras hemifaciais breves, simples, parciais, frequentemente associadas a sintomas somatossensitivos, que tendem a evoluir secundariamente para crises tônico-clônicas generalizadas, e relacionadas ao sono. O início das manifestações epiléticas ocorre entre 3 e 13 anos de idade, com o maior pico de incidência entre 9 e 10 anos, e a remissão ocorre antes dos 16 anos. Existe forte predisposição genética, com presença de discreto predomínio do sexo masculino. O padrão do EEG exhibe descargas centrotemporais rombas de amplitude elevadas, frequentemente seguidas por ondas lentas que são ativadas pelo sono e tendem a mudar de local no mesmo hemisfério ou de lado ⁽¹⁹⁾.

Os sintomas clínicos da EFCT sugerem que a fonte do distúrbio esteja localizada no córtex rolândico, em sua porção mais inferior. A estimulação desta área cortical reproduz crises sylvianas típicas ⁽⁴⁵⁾.

As crises em geral são focais simples, associadas ao sono, envolvendo a região orofacial (língua, lábios, cavidade oral, garganta e face). As manifestações podem ser motoras e/ou sensitivas, em 80% dos casos ⁽⁴⁶⁾, com ou sem generalização secundária, sendo que esta última está presente em 24% a 80% dos pacientes ⁽⁵¹⁾. A evolução para generalização secundária é observada em 34%

das crianças ⁽⁶⁸⁾. As crises costumam ser breves, 1 a 5 minutos, em 62% dos casos ^(23,6,7), pouco frequentes, e em um quarto dos pacientes a crise é única e metade dos pacientes apresentam até cinco crises durante toda evolução da doença, enquanto apenas 8% tem 20 ou mais crises.

Quando nos referimos ao conceito estrito de EFBI a presença de déficits neurológicos ou psicológicos não faz parte dos critérios clínicos, mas recentemente muitos estudos têm revelado anormalidade nos testes neuropsicológicos destas crianças ⁽⁶⁸⁾. As alterações mais frequentemente descritas são: comprometimento cognitivo transitório durante as descargas eletrográficas “subclínicas” ⁽⁹⁾; déficit de atenção e do processamento da informação visuoespacial ⁽⁶³⁾; rebaixamento do nível de inteligência, memória de fixação, percepção visual, comportamento e desempenho motor fino ⁽⁷⁵⁾. Comprometimento da linguagem, da fala e da praxia oral também foram observadas nos pacientes com EFCT ⁽⁶⁶⁾.

Embora o preciso sítio gerador da descarga rolândica não esteja completamente elucidado, a sintomatologia clínica da EFCT sugere que a fonte epileptogênica esteja localizada no córtex rolândico inferior área de representação cortical da face e da orofaringe. É muito provável que tanto a área pré-central como a pós-central esteja envolvida nesta síndrome epiléptica, porém com certo predomínio da primeira sobre a segunda (área orofacial do córtex motor primário) ⁽⁴²⁾.

O EEG interictal revela foco de pontas ou ondas agudas na região centrottemporal (rolândica) ocorrendo dentro de uma atividade de base normal ⁽⁴⁸⁾. Nem todas as crianças com este padrão eletrográfico cursam com crises epilépticas, e a localização da descarga fora da região centrottemporal também não descarta o diagnóstico de EFCT ⁽²⁷⁾.

As pontas rolândicas usualmente são unilaterais (62%), quando ocorrem bilateralmente apresentam maior frequência e amplitude em um dos lados ⁽⁶⁾.

A descrição qualitativa desta descarga epiléptica é de um complexo constituído por uma onda positiva de curta duração, uma onda aguda ou ponta negativa, uma onda positiva proeminente e uma onda lenta de baixa amplitude ⁽⁵²⁾. A amplitude da onda lenta é sempre menor que a ponta negativa que a precede ⁽⁴⁾.

Nem sempre é possível observar todos estes componentes. De forma geral a onda aguda ou ponta apresenta-se isolada, com uma frequência de descarga entre 5 a 10 por minuto ⁽⁴⁾.

A descarga epiléptica presente na EFCT é ativada pelo sono, principalmente nos estágios 3 e 4, sendo que em 30% dos pacientes elas ocorrem somente durante o sono não-REM ⁽⁴⁾.

O bloqueio das pontas rolândicas pode ser obtido pela protrusão e/ou movimentação voluntária da língua, em algumas crianças ^(18,69).

O registro ictal revela uma atividade focal rápida e de baixa voltagem nas áreas rolândicas. Com o progredir da crise o paroxismo aumenta em amplitude e diminui em frequência, com propagação para áreas vizinhas envolvendo assim todo o hemisfério. Em alguns segundos o envolvimento do hemisfério oposto é observado.

Crises orofaríngeas noturnas (sylvianas) iniciadas entre seis e nove anos são altamente sugestivas de EFCT, mas uma lesão opercular pode às vezes ser considerado como diagnóstico diferencial. Pontas centrottemporais também podem ser encontradas em crianças sem epilepsia ou em crianças portadoras de lesões cerebrais como paralisia cerebral, de distúrbio emocional ou de déficit motor.

Beaussart e Faou sugerem que o tratamento não deve ser instituído quando: a) as crises são raras ou não causam sérios inconvenientes; b) as crises ocorrem apenas durante o sono; e c) são aceitas pela criança e familiares como não tendo grandes conseqüências. Em geral as crises cessam espontaneamente com ou sem tratamento. O tratamento com droga antiepiléptica (DAE) não influencia a história natural da EFCT ⁽⁷⁾. Ambrossetto et al., indicam tratamento após o terceiro episódio convulsivo. O mais importante é evitar a superdosagem ou politerapia ⁽³⁾.

O tratamento com DAE não é indicado na maioria das crianças, cerca de 60% terão um único episódio epiléptico ou crises pouco frequentes e 60% das vezes as crises só ocorrem durante o sono ⁽⁶⁸⁾. Quando se opta pelo tratamento medicamentoso a carbamazepina (CBZ) é citada como a droga de escolha, mas o sulthiame (STM) também deve ser considerado como droga de primeira opção ⁽²⁴⁾. Gross-Selbeck comparou os efeitos das diversas DAE e observou piora no padrão eletroencefalográfico em algumas crianças com EFCT que estavam medicadas com CBZ, assim como melhor resposta clínica e eletroencefalográfica no grupo que estava com STM ⁽³⁷⁾.

Devido às diversidades de manifestações cognitivas as EFCT constituem um espectro de várias síndromes epilépticas com características co-

mun, mas com diferentes possibilidades de evolução, da mais benigna e sem repercussão cognitiva, talvez a forma mais correta para denominar de EFCT, até as mais deletérias, representadas pelo estado de mal eletrográfico durante o sono e a síndrome de Landau-Kleffner. Todas estas formas têm quadros eletroclínicos que parecem ser variações do mesmo processo ^(22,28). A EFCT costuma ter boa evolução, sem deixar qualquer seqüela, mas os transtornos cognitivos que eventualmente cursam durante etapa crucial do desenvolvimento da criança e por tempo relativamente prolongado podem se transformar em disfunções importantes ⁽³⁹⁾.

EPILEPSIA OCCIPITAL BENIGNA DA INFÂNCIA DE INÍCIO PRECOCE (TIPO PANAYIOTOPOULOS)

A epilepsia occipital benigna da infância de início precoce (EOP), tipo Panayiotopoulos, foi descrita pela primeira vez por Panayiotopoulos em 1989. É caracterizada pela presença de crises focais breves ou prolongadas, pouco freqüentes, com desvio ocular e vômitos, geralmente evoluindo para crises hemigeneralizadas ou generalizadas e, raramente, com manifestações visuais. É a segunda síndrome mais freqüente entre as crises focais benignas da infância perdendo apenas para a EFCT (2-4 vezes menos freqüente) Apresenta um excelente prognóstico, a remissão usualmente acontece dentro de um ano após o início, sendo assim considerada a mais benigna das crises occipitais apesar da freqüente ocorrência de estado de mal epiléptico, que pode acontecer em 1/3 das crianças ⁽⁶⁰⁾.

Alucinações visuais podem estar presentes, e quando ocorrem devem ser aplicados alguns critérios para diferenciá-la epilepsia occipital da infância de início tardio (EOT), tipo Gastaut. Na EOP as crises são mais prolongadas (mais que 10-30 minutos), freqüentemente noturnas, raras (1-3 crises no total), a fase ativa da doença costuma ser de um ano em média e tem um excelente prognóstico. Por sua vez, na EOT as crises costumam ser mais rápidas (durando de alguns segundos até três minutos), principalmente diurnas, freqüentes (várias vezes ao dia), uma fase ativa de doença mais prolongada (cinco anos em média) e um prognóstico incerto ⁽⁶⁰⁾.

Uma das razões pela quais as alucinações visuais são pouco citadas, talvez seja o fato da EOP acometer crianças mais jovens. A idade de

início varia de 1 a 12 anos, com pico de incidência aos 5 anos. Meninos e meninas são igualmente afetados ⁽⁵⁷⁾.

Os paroxismos occipitais predominam nesta síndrome epiléptica, e são representados por pontas gigantes morfologicamente similares à ponta rolândica.

A principal característica eletroencefalográfica é a presença de paroxismos occipitais durante o fechamento palpebral e desaparecimento dos mesmos pela visão ou fixação do olhar, mesmo com as pálpebras fechadas. Em alguns pacientes as descargas podem ser detectadas apenas durante o sono. Pontas centrotemporais e pontas evocadas somatossensoriais gigantes também podem ocorrer simultaneamente com o paroxismo occipital.

A freqüência, a localização e a persistência da descarga occipital não determinam a manifestação clínica, a severidade, a freqüência das crises ou o prognóstico (Panayiotopoulos). O paroxismo occipital é idade-dependente, com um pico em torno dos 4-6 anos de idade e, podem persistir apesar da remissão clínica, geralmente desaparecendo antes dos 13 anos de idade ⁽⁶²⁾. A ponta occipital pode ser encontrada em 0,5 a 1,2 % das crianças normais, principalmente em idade escolar.

Nem sempre é introduzido DAE, mas quando se opta por introduzi-lo a droga de escolha é a carbamazepina ou oxacarbazepina, mas boa resposta também é possível com o uso de valproato de sódio ou fenobarbital. Em um estudo colaborativo realizado por Ferrie e colaboradores não houve diferença alguma entre monoterapia com fenobarbital, carbamazepina, valproato de sódio ou nenhum tratamento ⁽³¹⁾.

EPILEPSIA OCCIPITAL DA INFÂNCIA DE INÍCIO TARDIO (TIPO GASTAUT)

A epilepsia occipital da infância de início tardio (EOT), tipo Gastaut, é a única epilepsia da infância com paroxismo occipital reconhecida pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE, embora não seja a mais freqüente e nem sempre curse com bom prognóstico. É muito rara, com uma prevalência aproximada de 0,2 a 0,9% de todas as epilepsias, 2 a 7% das epilepsias parciais benignas da infância e 10 a 20% de todas as crises occipitais benignas da infância. Esta epilepsia foi descrita por Gastaut em 1950 como sendo uma epilepsia focal com manifestações

visuais (amaurose, fosfenos, ilusão ou alucinação), freqüentemente seguidas por crises hemiclônicas ou por automatismos. Em 25% dos pacientes, as crises são seguidas por cefaléia do tipo enxaqueca. O traçado do EEG consiste de ponta-onda de alta voltagem, rítmica, nas áreas occipitais e temporais posteriores de um ou de ambos os hemisférios, durante o fechamento ocular ^(36,61).

A alucinação visual elementar, a qual geralmente é o sintoma ictal mais característico, é referida por 2/3 dos pacientes e consiste de luzes multicoloridas circulares que aparecem no hemisfério visual temporal, que aumentam de tamanho e multiplicam-se durante o curso da crise, movendo-se horizontalmente. As crises costumam ser de curta duração, em média de 5 a 15 segundos e, geralmente são unilaterais e contralaterais à descarga epiléptica ⁽³⁵⁾. A alucinação visual elementar pode ser a única manifestação clínica epiléptica, mas em geral progride com alucinação complexa, crises óculo-clônicas, desvio tônico ocular, abalos palpebrais, piscamento, comprometimento da consciência, hemigeneralizadas ou com generalização secundária ⁽⁴⁹⁾. A presença de sintomas visuais foi encontrada em apenas 44% dos pacientes estudados por Beaumanoir ⁽⁵⁾. Gastaut em 1985 descreveu que apenas 55% dos 53 pacientes estudados apresentavam a "síndrome completa", com ausência de sintomas visuais ou de descarga epiléptica occipital em 25% ⁽³⁵⁾.

As alucinações visuais complexas raramente são as primeiras manifestações da crise epiléptica, talvez menos que 10%, e originam-se muito provavelmente da junção occipito-parieto-temporal. Estas alucinações descritas como imagens de pessoas, animais, objetos, figuras ou cenas, podendo ser fixas ou móveis, pequenas, grandes ou normais, distorcidas ou não. A consciência permanece preservada durante os sintomas visuais, mas pode se alterar durante o progredir da crise para outros sintomas não visuais (generalização).

As ilusões visuais podem fazer parte das manifestações clínicas dos pacientes com epilepsia occipital, mas muito provavelmente são geradas em regiões parietais do hemisfério não-dominante, e acontecem devido ao alastramento da descarga epiléptica para áreas vizinhas.

Outra manifestação visual que pode fazer parte do quadro clínico destes pacientes é a cegueira ou perda parcial da visão, a qual pode ocorrer como a única manifestação convulsiva.

A perda visual é, em geral, completa e dura mais que a alucinação visual elementar, em média de 2 a 5 minutos.

Os fenômenos visuais ocorrem preferencialmente durante o dia. Crises prolongadas com ou sem generalização ou hemigeneralização secundária costumam ocorrer após o despertar ou durante o sono.

Sintoma não visual, como desvio ocular que se segue à alucinação visual, pode ser encontrado em 70% dos pacientes. Crises hemiclônicas, crises parciais complexas com sintomas temporais e crises tônico-clônicas generalizadas também podem estar presentes.

O início das crises em média ocorre entre 3 e 16 anos, em média aos 8 anos de idade. As crises são freqüentes, às vezes várias vezes ao dia. Meninos e meninas são igualmente afetados ⁽³⁵⁾.

O prognóstico não está bem estabelecido, embora Gastaut descreva a remissão em 92% dos pacientes aos 19 anos de idade e para Panayiotopoulos a remissão está em torno dos 60% ⁽⁵⁹⁾.

O EEG interictal evidencia uma atividade de base normal com paroxismos localizados na região occipital ou occipito-parieto-temporal de um ou de ambos os hemisférios. Este paroxismo é composto por um complexo de ponta-onda de alta amplitude (200-300 mv) que ocorre somente durante o fechamento palpebral ⁽¹⁾. O paroxismo quando bilateral pode ser síncrono ou assíncrono, simétrico ou assimétrico. A fotoestimulação não ativa este complexo, mas a hiperpnéia e o sono podem ser ativadores ⁽³⁰⁾. A supressão da ponta-onda provocada pela abertura ou fixação ocular não é necessariamente completa. O EEG ictal mostra descarga occipital localizada e unilateral mesmo quando esta é bilateral no período intercrítico ⁽³²⁾.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com epilepsia occipital sintomática ou possivelmente sintomática, enxaqueca basilar, malformação vascular cerebral e epilepsia parcial occipital idiopática fotossensível.

A EOT deve ser sempre tratada, ao contrário das outras epilepsias focais benignas da infância, devido a grande freqüência das crises. As crises secundariamente generalizadas são controladas com a administração de DAE, embora não exista tendência das crises visuais pararem ou reduzir-se com a medicação. A droga de escolha para o tratamento é a carbamazepina ou oxcarbazepina.

A retirada da medicação deve ser indicada com critério, já que o EEG não é um indicador

confiável. Na opinião de Panayiotopoulos a dose da DAE deve reduzida lentamente (10% a cada mês) após um intervalo 2 a 3 anos livres de crise visual ou de qualquer outra crise, mas se as crises reaparecerem a dose original deve ser restabelecida.

CRISE FOCAL BENIGNA DA ADOLESCÊNCIA

A crise focal benigna da adolescência (CFBA) apesar de ter sido descrita pela primeira vez por Loiseau e Orgogozo nos anos 70, não está incluída na Classificação das epilepsias e síndromes epilépticas de 1998, Comissão de 1998, e na nova proposta de classificação, Força Tarefa da Liga Internacional Contra a Epilepsia. Em 1978 os autores descreveram mais de oitenta adolescentes e concluíram que não se tratava de síndrome epiléptica e sim síndrome de suscetibilidade epiléptica ⁽⁴⁷⁾.

As crises são decorrentes do espriamento da atividade epiléptica na área cortical primária ou secundária do córtex motor e sensitivo, mas nunca com envolvimento temporal mesial ⁽⁴¹⁾. A CFBA é mais freqüente em meninos, com pico de incidência entre 13 e 14 anos, sem fortes antecedentes familiares para epilepsia, com crise focal simples motora ou sensitiva, com ou sem generalização secundária, durante a vigília, isolada ou em *clusters* nas primeiras 24-48 horas. Os exames neurológico e de neuroimagem são normais. EEG interictal é normal, mas King et al., 1999, descreveram dois adolescentes que realizaram EEG nas primeiras 8 horas após o episódio ictal e foram observadas em um deles descarga epileptiforme isolada de na região occipital e em outro mostrou atividade multifocal unilateral ^(41,12,11), analisaram 37 adolescentes com CFBA e observaram anormalidade eletroencefelográfica em 19% em vigília e em 54% em sono (sono não-REM). As anormalidades focais descritas pelos autores foram espículas, ondas *sharp* e atividade teta, principalmente em adolescentes com crises versivas, na região occipital e parieto-occipital. Morfológicamente foram muito diferentes das observadas nas epilepsias focais benignas. Os autores defendem a tese de existência de epilepsia focal benigna com início na adolescência ⁽¹¹⁾.

REFERÊNCIAS

1. Aicardi J, Epileptic syndromes in childhood. *Epilepsia* 1988; 29 (Suppl 3): S1-S5.
2. Alonso AJ, Pozo-D, Pozo-Alonso D. Síndromes epilépticas parciais idiopáticas. *Rev Neurol* 2001; 33 (11): 1064-70.
3. Ambrosetto G. Treatable partial epilepsy and unilateral opercular neuronal migration disorder. *Epilepsia* 1993; 34: 604-8.
4. Baumgartner C, Graf M, Doppelbauer A, Serles W, Lindinger G, Olbrich A, Bacher J, Pataraja E, Almer G, Lischika. A The functional organization of the interictal spikes complex in rolandic epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 1164-74.
5. Beaumanoir A, Nahory A. Les epilepsies partielles: 11 cas d'épilepsie partielle frontale à évolution favorable. *Rev EEG Neurophysiol* 1983; 13: 207-11.
6. Beaussart M. Benign epilepsy of children with rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 1972, 13: 795-811.
7. Beaussart M, Faou R. Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci. A study of 324 cases. *Epilepsia* 1978; 19: 337-42.
8. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; 279:403.
9. CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl. 6): S11-S 17.
10. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Benign epilepsy with centrotemporal foci: prevalence and follow-up study of 40 patients. *Epilepsia* 1972; 13: 609-19.
11. Capovilla G, Gambardella A, Romeo A, Beccaria F, Montagnini A, Labate A, Viri M, Sgrò V, Veggiotti P. Benign partial epilepsy of adolescence: a report of 37 new cases. *Epilepsia* 2001; 42 (12):1549-5.
12. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Benign focal seizures of adolescence: a prospective study. *Epilepsia* 2004; 45(12):1600-3.
13. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia* 1980; 21: 57-62.
14. Charlier C, Singh NA, Ryan SG. A pore mutation in a novel KQT-like channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18:53-5.
15. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: persistence of epileptic seizures. *Epilepsia* 1979; 20: 643-9.
16. Cilio MR. Benign familial neonatal seizures. *OrphanetEncyclopedia*, March 2004.
17. Claes LR, Ceulemans B, Audenaert D, et al. De novo KCNQ2 mutations in patients with benign neonatal seizures. *Neurology* 2004; 63(11):2155-8.
18. Colamaria V, Sgro V, Caraballo R, Simeone M, Zullini E, Fontana E, Zanetti R, Grimau-Merino R, Dalla Bernardina B. Status epilepticus in benign rolandic epilepsy manifesting as anterior operculum syndrome. *Epilepsia* 1991; 32: 329- 34.
19. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
20. Czochanska J., Langner-Tyszka, Losiowski Z, Schmidt-sidor B. Children who develop epilepsy in the first year of life: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:344-50.

21. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Fontana E, Colamaria E, La Selve L. Idiopathic partial epilepsies in children. In Roger J, Bureau M, Draavet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London, England.: John Libbey Eurotext: 173-188, 1992.
22. De Negri M. Electrical status during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brian Dev* 1997; 19:447-51.
23. Deonna TH, Ziegler A, Despland P, Van Melle G. Partial epilepsy in neurologically normal children: a clinical syndromes and prognosis. *Epilepsia* 1986; 27: 241-7.
24. Doose H, Baier WK, Ernst JP, Tuxhorn I, Völzke E. Benign partial epilepsy. Treatment with Sulthiame. *Dev Med Child Neurol* 1988; 39: 683- 91.
25. Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 152-8.
26. Doose H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000; 2 (Suppl): S45-S49.
27. Drury I, Beydoun A. Benign partial epilepsy of childhood with monomorphic Sharp waves in centrotemporal and other locations. *Epilepsia* 1991; 32(5): 662-7.
28. Dulac O. Benign epilepsies of childhood-distinct syndromes and overlap. *Epileptic Disorder* 2000; 2 (Suppl 1): S41-3.
29. Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):796-803.
30. Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum S. Epilepsias parciais idiopáticas. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias. Aspectos clínicos e cirúrgicos – volume 1/ editores Jaderson Costa da Costa, André Palmimi, Elza Márcia Targas Yacubian, Esper A Carvalheiro. São Paulo: Lemos-Editorial: 203-242 1998).*
31. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R, Kivity S, Vigevano F, Takaishi Y, Watanabe K, Mira L, Capizzi G, Costa P, Valseriati D, Grioni D, Lerman P, Ricci S, Vigliano P, Goumas-Kartlas A, Hashimoto K, Robinson RO & Panayiotopoulos CP. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1997, 38: 285-293.
32. Foil, Malandrini F e Tonaccini D. Clinical findings in children with occipital paroxysmal discharges. *Epilepsia* 1988; 29: 620-625.
33. Fonseca LC, Tedrus GMA. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Inhibition of rolandic spikes by tongue movements. *Epilepsia* 1999; 40(2): 177.
34. Fukuyama Y. Borderland of epilepsy with special reference to febrile convulsions and so called infantile convulsions. *Clin Psychiatr* 1963; 5:211-23.
35. Gastaut H. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J, Draavet C, Bureau M. *Epilepsy Syndromes in Infancy, childhood and adolescence*. London, John Libbey: 159-70, 1985.
36. Gobbi G, Guerrini R. Childhood epilepsy with occipital spikes and other benign localization-related epilepsies *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Edited by Engel Jr and A Pedley. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 22315-2326, 1997.
37. Gross-Selbeck G. Treatment of “benign” partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 1995; 26: 45-50.
38. Heijbel J, Blom S Bergfors. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG. A study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia* 1975; 16: 657-64.
39. Herranz JL. Amplio espectro clínico y pronóstico de las epilepsias rolándicas: acuerdos, desacuerdos y cuestiones abiertas. *Rev Neurol* 2002; 35(1): 79-81.
40. Hirose S, Zenri F, Akiyoshi H, et al. A novel mutation of KCNQ3 (c.925T>C) in a Japanese family with benign neonatal convulsions. *Ann Neurol* 2000;47:822-6.
41. King MA, Newton MR, Berkovic SF. Benign partial seizures of adolescence. *Epilepsia* 1999; 40(9): 1244-7.
42. Kubota M, Oka A, Kin S, Sakakihara Y. Generators of rolandic discharges identified by magnetoencephalography. *EEG* 1996; (Suppl 47): 393-401.
43. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; 337:647-8.
44. Lerche H, Biervert C, Alekov AK. A reduced K⁺ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 1999;46:305-12.
45. Lerman P. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, edited by J. Engel, Jr. and T.A. Pedley. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 2307-14, 1997.
46. Loiseau P, Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia* 1973; 14:381-89.
47. Loiseau P, Orgogozo JM. Na unrecognized syndrome of benign focal epileptic seizures in teenagers. *Lancet* 1978; 2:1070-1.
48. Loiseau P, Duche B, Cordova S, Dartigues JF, Cohadon S. Prognosis of benign childhood epilepsy with a centro-temporal spikes: A follow-up of 168 patients. *Epilepsia* 1988; 29: 229-35.
49. Loiseau P, Duché B, Loiseau J. Classification of epilepsies syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991; 32: 303-9.
50. Lombroso CT. Sylvian seizures and mild temporal spike foci in children. *Arch Neurol* 1967; 17: 52-9.
51. Lombroso CT. Neonatal seizures: a clinician’s overview. *Brain Dev* 1996; 18:1-28.
52. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH: Benign focal epilepsy of childhood. In Lüders and RP Lesser (eds), *Epilepsy. Electroclinical Syndromes*. London, Springer Verlag: 303-346. 1987.
53. Matsumoto A, Watanabe K, Sugiura M, Negoro T, Takaesu E, Iwase K. long-term prognosis of convulsive disorders in the first year of life: mental and physical development and seizure persistence, *Epilepsia* 1983;24:321-9.
54. Miles KD, Holmes GL. Benign neonatal seizures. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 369-79.
55. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Negoro T, Watanabe K. Early recognition of benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2000; 41(6): 714-7.
56. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Kurahashi H,

- Azuma Y. long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006; 47(1):181-5.
57. Panayiotopoulos CP Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15 years prospective study. *Ann Neurol* 1989; 26: 51-6.
 58. Panayiotopoulos CP. Benign child partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56:2-5.
 59. Panayiotopoulos CP. Occipital seizures: The symptoms. In: Panayiotopoulos CP, ed. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London, John Libbey & Company Ltd: 103-117, 1999.
 60. Panayiotopoulos CP, Early onset benign childhood occipital seizures: Panayiotopoulos syndrome. In: Panayiotopoulos CP, ed. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London, John Libbey & Company Ltd: 133-148, 1999.
 61. Panayiotopoulos CP. Late onset benign childhood occipital seizures or late onset idiopathic childhood occipital epilepsy .In: Panayiotopoulos CP, ed. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London, John Libbey & Company Ltd: 149-172, 1999.
 62. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epileptic syndromes with occipital spikes: New classification proposed by the International League Against Epilepsy. *J Child Neurol* 2000; 15: 548-52.
 63. Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarma T, Cantoni C, Dioguardi MS, Giuglietti M, Ibba A, Tiacci C. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia* 1994; 35: 1091-6.
 64. Plouin P, Benign familial neonatal convulsions and benign idiopathic neonatal convulsion. In *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Edited by J. Engel and T.A. Pedley. Lippincott-Raven Publishers 2247-55, 1997.
 65. Plouin P, Anderson V.E. Benign familial and non-familial neonatal seizures. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (3rd edn). J.Roger, M. Bureau, Ch Dravet, P. Genton, CA Tassinari, P. Wolf. 2002 John Libbey & Co Ltd, pp.3-13.
 66. Staden U, Isaacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BGR. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 242-8.
 67. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18:25-9.
 68. Van Huffelen A, Van Der Meij W. Idiopathic partial epilepsies. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 73 (29): *The epilepsies, Part II*. H. Meinardi, editor: 5-35, 2000.
 69. Veggiotti P, Beccaria F, Gatti A, Papalia G, Resi C, Lanzi G. Can protrusion of the tongue stop seizures in rolandic epilepsy? *Epileptic disorders* 1999; 1: 217-20.
 70. Vigeveno F, Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J pediatr* 1992; 151:608-12.
 71. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T. Benign complex partial epilepsies in infancy. *Pediatr Neurol* 1987; 3:208-11.
 72. Watanabe K, Yamamoto N, Negoo T, Takahashi I, Aso K, Maehara M. Benign infantile epilepsy with complex partial seizures. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7:409-16.
 73. Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy. *Epilepsia* 1993, 34(4): 635-8.
 74. Watanabe K, Okumura A. Benign partial epilepsies in infancy. *Brain Dev* 2000; 22: 296-300.
 75. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrottemporal spikes and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-51.
 76. Zonana J, Silvey K, Strimling B. Familial neonatal and infantile seizures: an autosomal-dominant disorder. *Am J Med Genet* 1984;18:455-9.

VOLUMETRY AND DIAGNOSTIC MRI EVALUATION OF HIPPOCAMPAL SCLEROSIS

FERNANDO CENDES

KEY POINTS

1. Thin coronal MRI slices, perpendicular to the axis of the hippocampus, give the best images for determining hippocampal sclerosis (HS) and other subtle pathologies and for ascertaining anatomical detail.
2. MRI features of HS, detectable by visual inspection of the images, are
 - hippocampal smallness (atrophy) which is the most specific and reliable feature
 - increased T-2 signal which in isolation may be insufficient to diagnose HS
 - loss of internal structure

There may also be asymmetry of the horns of the lateral ventricles, which is variable and may lead to false lateralisation, and atrophy of the anterior temporal lobe which is non-specific. T-2 mapping is an objective method for measuring abnormal T-2 signal which may be difficult to detect visually.

3. Most patients with HS undergoing presurgical evaluation have one hippocampus which is clearly smaller than the other on visual inspection, and which has increased T-2 signal, along with a normal appearing contralateral hippocampus, so that volume measurement is not necessary for clinical purposes. The visual binary paradigm breaks down in the presence of symmetric bilateral atrophy or mild unilateral disease. In these cases volumetric MR analysis of the hippocampus and the amygdala are very sensitive and specific for identifying HS.
4. MRI measurements of hippocampal volumes are a surrogate for histopathological methods of assessing the presence and severity of neuronal loss in each hippocampus allowing each to be classed as normal or abnormal. This

may give useful prognostic information concerning postoperative seizure control. Surgical treatment of strictly unilateral HS should give >90% excellent outcome.

IMAGING OF TEMPORAL LOBE STRUCTURES

The temporal lobes can be divided into two compartments: The neocortex and medial temporal lobe structures that include the uncus, amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus. This subdivision follows the clinical-EEG classification of temporal lobe epilepsy: limbic or medial versus neocortical.

The lateral temporal cortex can be well evaluated by MRI. The anterior, superior, lateral and medial aspects are well established, but the posterior end joins the parietal and occipital lobes, without any clearly defined boundary, except the inconspicuous temporo-occipital incisure. The superior and inferior temporal sulci divide the lateral surface of the temporal lobe into three gyri: superior, middle and inferior (Figures 1 and 2) 1.

The superior temporal gyrus (T1) runs parallel to the lateral fissure. Its anterior end is a part of the temporal pole. The upper margin of the superior temporal gyrus forms the temporal operculum. It continues into the lateral fissure by a large cortical area, sometimes called the superior surface of the temporal lobe. This surface can only be observed when the superior overlying margin of the lateral fissure has been removed. From front to back the superior surface of the temporal lobe is divided into 3 parts: the planum polare, the transverse temporal gyri, and the planum temporale. The planum polare is separated from the insula by the inferior circular sulcus (Figure 1) 1,2.

The middle temporal gyrus (T2) runs from the temporal pole through the occipital lobe

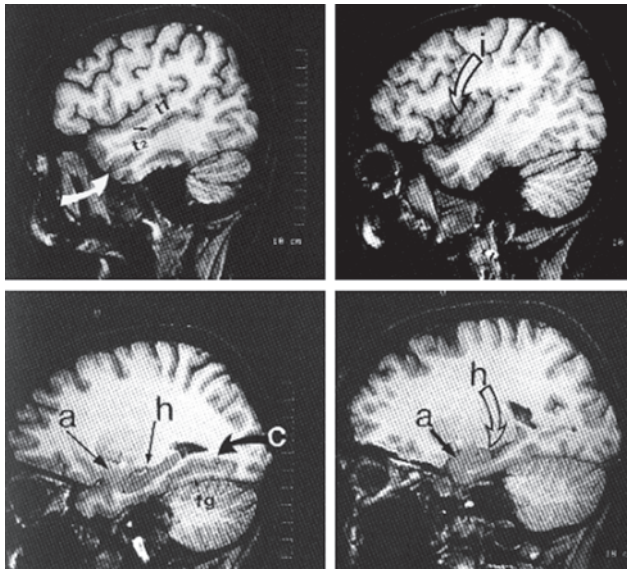


Figure 1. 1mm thick, sagittal images obtained with a Gradient Echo 3D T1-weighted sequence in a normal control subject.

A: Sagittal cut passing through the mid portion of the temporal lateral cortex, showing the superior (small black arrow) and inferior (white arrow) temporal sulci dividing the superior (T1), middle (T2) and inferior (T3) temporal gyri. **B:** Sagittal slice 6mm medially from A. The margin of the planum temporale and planum polare below the insula (I). **C:** Sagittal slice 12mm medially from B. a: amygdala; b: hippocampus; fg: fusiform gyrus; c: collateral sulcus. **D:** Sagittal slice 6mm medially from B. Note the amygdala lying anterior and superior to the head of hippocampus. The two structures are separated by a white line (alveus).

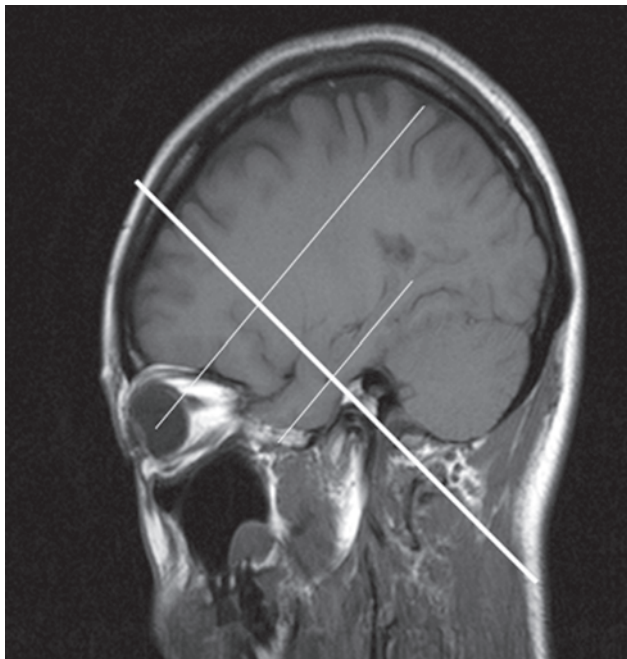


Figure 2. Sagittal T1 MRI at the level of hippocampus, showing the optimal orientation for obtaining coronal images for evaluating mesial temporal structures.

without any clear boundary. The inferior temporal gyrus (T3) is not very visible on the lateral surface and is caudally separated from the occipital lobe by the temporo-occipital incisure (Figures 1 and 2).

The inferior surface of the temporal lobe consist of three gyri: the inferior temporal gyrus (T3), the fusiform gyrus (T4) and parahippocampal gyrus (T5). The fusiform gyrus is well delimited by the lateral occipito-temporal sulcus laterally, the collateral or medial occipito-temporal sulcus medially, and the anterior and posterior transverse collateral sulci rostrally and caudally. The fusiform gyrus does not extend to the temporal pole. The parahippocampal gyrus (T5) together with the lingual gyrus form the medial occipito-temporal gyrus. The parahippocampal gyrus is separated from the fusiform gyrus by the collateral sulcus and can be divided into two segments (Figures 1 and 2): (a) the posterior segment is narrow and its flat surface, or subiculum, is separated from the hippocampus by the uncal sulcus, and (b) the anterior segment is also called piriform lobe and includes the anterior part of the uncus and the entorhinal area^{1,2}.

The anatomy of the medial temporal lobe structures can be studied using high resolution MRI. Thin coronal slices, obtained perpendicular to the long axis of the hippocampus, provide the optimal images for anatomical details and determining subtle structural pathologies often associated with temporal lobe epilepsy.

OPTIMAL TECHNIQUE FOR IMAGING THE MEDIAL TEMPORAL LOBE STRUCTURE - DIRECTED TOWARDS DIAGNOSTIC EVALUATION OF PATIENTS WITH INTRACTABLE TEMPORAL LOBE EPILEPSY.

The ideal sequence for MRI acquisition should be that resulting in excellent spatial resolution and contrast in a short period of time. Unfortunately, these are mutually exclusive due to limitations imposed by physical principles that are beyond the scope of this paper.

An imaging protocol for the investigation of partial epilepsies should include T1 and T2-weighted sequences in three, or at least two, orthogonal planes using thin slices^{3,4}. Contrast (gadolinium) enhancement is usually not necessary, but it is important to increase specificity in lesional epilepsies. The ideal imaging of temporal lobe structures, particularly the hippocampus, de-

depends on image orientation and sequences optimized to display the anatomy and signal abnormality of hippocampal sclerosis and other pathologies of the temporal lobe. Nowadays three dimensional imaging (3D) is becoming part of the routine for patients with partial seizures. The advantage of 3D image is that, since the entire volume of the image has been acquired, images in any plane can be generated afterwards. In addition, the interslice interval is generally very small because it is determined by the space between the voxels.

In the following paragraphs we will discuss briefly an example of MRI protocol for patients with partial epilepsies.

First, T1-weighted sagittal images are acquired covering both hemispheres. Given the characteristics of T1 images, this sequence demonstrates the normal anatomy and allows the visualization of different types of pathology. These sagittal images are also important to ensure the optimal plane for acquisition of the coronal oblique images (Figure 2).

The second sequence consists of spin-echo T1-weighted inversion recovery (IR) coronal oblique images. These are obtained perpendicular to the long axis of the hippocampi using a sagittal image for planning the acquisition. Slice thickness should be of 3mm or less in order to avoid partial volume and improve definition of anatomical details (Figures 2 and 3). It has been advocate

that this sequence may provide information not seen on conventional T1-weighted or 3D images 3, due to an excellent contrast between gray and white matter (acquisition parameters that can be used are: matrix of 256x256 or 256x128; FOV=250mm; TE=12-30; TR IR 1600-3200; TI=428-800) (Figures 4 and 5).

The third sequence is a T2-weighted set of images, ideally both in the coronal and axial planes Figures 4 and 5). This can be obtained using a spin-echo (SE) sequence with dual echo, i.e., T2-weighted and proton density images, or a fast spin-echo sequence (FSE). FSE has replaced conventional SE for T2-weighted scans in many institutions. The shorter imaging times and equal or superior lesion conspicuity of the T2 FSE compared with conventional T2 SE has been established by a number of studies. These sequences are important for better definition of dysplastic and tumoral lesions, as well as for the identification of hyperintense T2 signal often present in hippocampal sclerosis 3-6 (Figure 5).

T1-weighted 3D acquisition, as discussed above, can be implemented as one of the routine acquisitions. This allows for generation of images in different planes and directions, as well as for quantitative studies, co-registration with other imaging modalities and automatic segmentation analyses. This can be acquired routinely in every patient, and in this case the scanning time for this sequence should be less than 10-12 minutes.

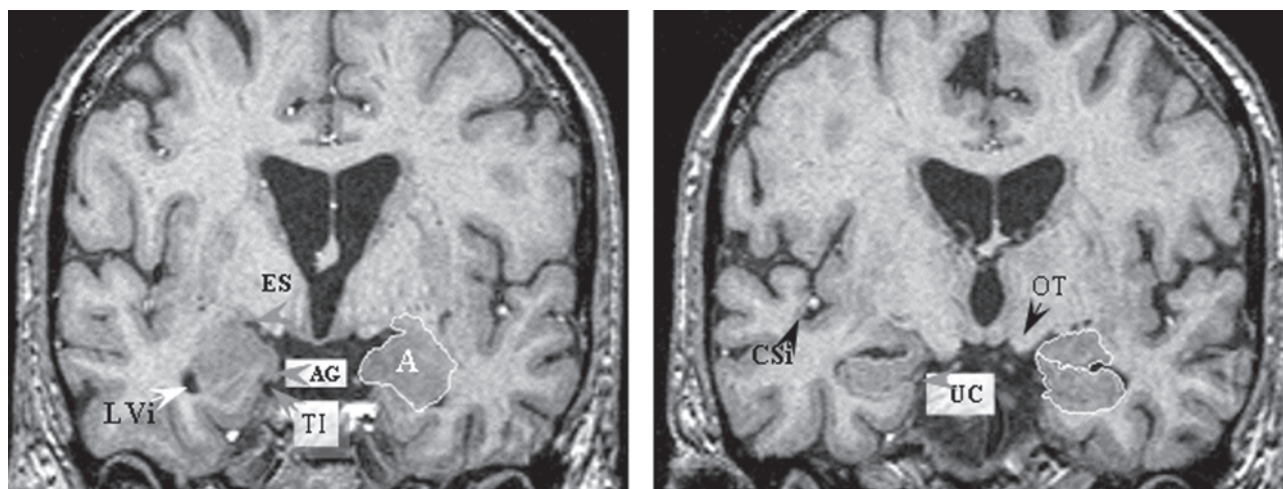


Figure 3. T1-weighted coronal images passing through the head and anterior portion of the body of hippocampi in a normal control subject. These images were reconstructed from a 3D acquisition obtained in the sagittal plane. A: amygdala, AG: angular gyrus; ES: entorhinal sulcus; UC, uncal cleft; TI: tentorial indentation; LVi: temporal horn of lateral ventricle; CSI: circular sulcus of the insula. Note the symmetry and oval shape of the healthy hippocampi. Note also the alveus (white line) separating the amygdala from hippocampus.

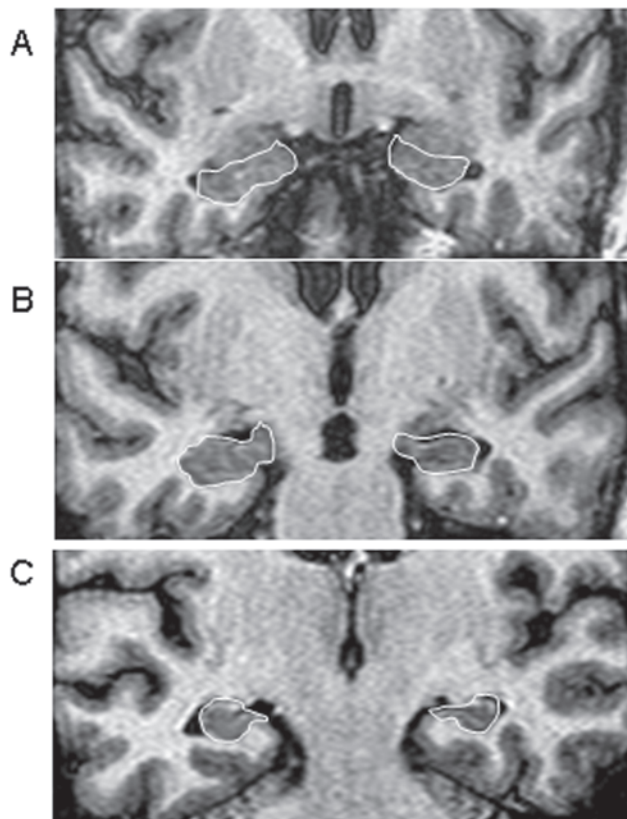


Figure 4. T1-weighted inversion recovery (IR) coronal images (3mm thick) passing through the anterior segment of the uncus (A) and through the head and posterior portion of the body of hippocampi (B,C) in a normal control subject. These images illustrate the excellent contrast between gray and white matter and great definition of anatomical landmarks that can be obtained with IR sequences. The amygdala boundaries can be well delineated on panel A, above the ventricular horn and separated from the head of hippocampus by the uncus recess of the inferior horn of the ventricle and the alveus covering the hippocampal digitations. Note the symmetry and oval shape of the healthy hippocampi and the normal (mild) asymmetry of the temporal horns.

HIPPOCAMPAL SCLEROSIS: MAGNETIC RESONANCE IMAGING FEATURES

VISUAL ANALYSIS

Images need to be optimized for evaluation of features indicating hippocampal pathology. Image orientation is crucial. Coronal slices are mandatory and they need to be obtained on a plane perpendicular to the long axis of the hippocampus guided by a sagittal scout image. The slices need to be thin to allow appreciation of fine details of the different portions of hippocampal anatomy. Ideally, the slice thickness

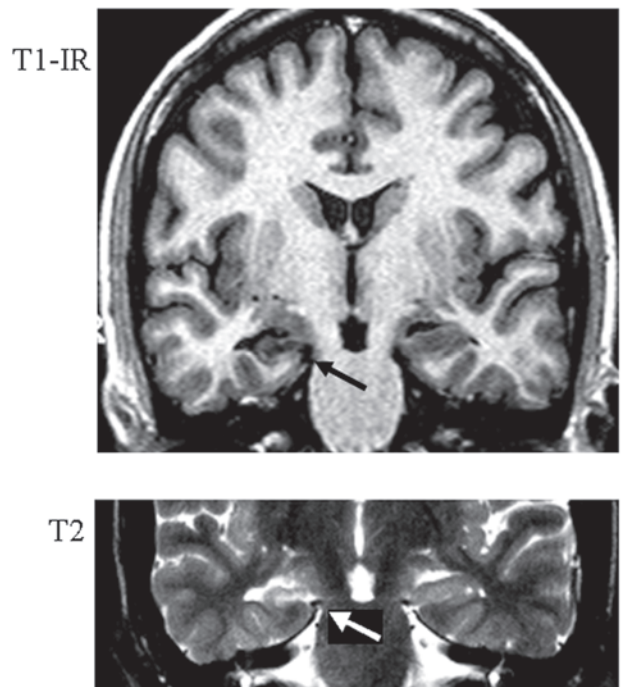


Figure 5. T1-weighted inversion recovery (IR) coronal and T2-FSE images (3mm thick) in a patient with right TLE showing an atrophic right hippocampus with loss of internal structure, and hyperintense T2 signal (arrow) as well as a smaller temporal lobe on the right side.

should be 3mm or less, and never more than 5 mm. T2-weighted images are important to assess qualitatively the signal intensity, either using conventional SE or FSE sequences (see above). The technique known as FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) can be an alternative. A recent evaluation of Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging sequences demonstrated an accuracy of 97% for determination of abnormalities associated with hippocampal sclerosis on pathology 7. To evaluate volume, shape, orientation and internal structure, high resolution T1-weighted images, particularly inversion recovery (IR), are essential.

Visual discrimination of a normal from an abnormal hippocampus is straightforward when one is clearly normal and the other is grossly abnormal, but the visual binary paradigm breaks down in the presence of symmetric bilateral disease or mild unilateral disease. In order to accurately determine the presence and severity of hippocampal atrophy in both hippocampi, absolute quantitative measurements are therefore necessary. The presence and severity of hippocampal sclerosis in both hippocampi may provide

useful prognostic information about both postoperative seizure control and memory outcome 4,8-10.

A majority of patients with hippocampal sclerosis undergoing presurgical evaluation will have a clear cut unilateral atrophic hippocampus with increased signal and a normal appearing contralateral hippocampus (Figure 5). Several studies have shown volumetric MRI analysis of the hippocampus and amygdala to be very sensitive and specific in the identification of hippocampal sclerosis in this setting 4. However, simple qualitative visual analysis is also quite sensitive in this task, especially if the MR images are carefully and properly acquired 11. Measurements of hippocampal volume are unnecessary in this situation for clinical purposes. However, only a few studies have done a direct comparison between quantitative volumetric MRI of the hippocampus and qualitative visual assessment of the same MR images for the signs of hippocampal sclerosis. In the original work by Jack et al 12, they found volumetric MRI to be slightly more sensitive than qualitative image analysis (76 vs 71 per cent, respectively). However, another investigation using high resolution MR techniques found that volumetric MRI measurements had a sensitivity of 92 per cent compared to 56 per cent for qualitative visual inspection blinded to clinical information 13. Therefore, volumetric MRI appears to offer a significant improvement in the detection rate of hippocampal abnormalities, particularly bilateral hippocampal volume loss. Volumetric MRI is much more time-consuming and must be done correctly to be accurate and reliable. The greatest utility for volumetric MRI may be in the field of clinical research. MRI-based volumetric studies generate numerical data that permit better comparisons of the degree of atrophy of medial temporal structures in various subgroups of patients. The findings can be statistically correlated with various clinical parameters and thereby lead to better discrimination and understanding of the underlying condition.

The determination of abnormalities of medial temporal structures increases with the experience of the examiner and knowledge of the anatomic details of this region. The following criteria are important for the visual analyses for evaluation of hippocampal sclerosis:

1. Atrophy of the anterior temporal lobe: When the patient's head is well aligned, the tip of

the atrophic temporal lobe starts at a level posterior to the opposite side. The volume of the white matter is reduced compared to the contralateral homologous area. This finding isolated is not very sensitive or specific, since there is a lot of variation in the normal population, unless when it is pronounced, which is usually associated with medial temporal atrophy.

2. Asymmetry of the temporal horns of the lateral ventricles: This is an indirect sign of hippocampal atrophy, often used in the practice. However, studies 4, have shown that the size of temporal horns are extremely variable, both in normals and in patients with hippocampal sclerosis, that may lead to false lateralization. If the damage occurred early in life, there will be a hypotrophy of the temporal structures without dilatation of the ventricular horn. Enlarged ventricular horn is most often found in patients who had sustained medial temporal damage after 4 years of age, particularly in the context of a meningoencephalitis, severe head trauma or hypoxia and in this case it is often bilateral.

Hippocampal atrophy: This is the most specific and the most reliable isolated finding of MTS in patients with TLE. The qualitative diagnosis of hippocampal atrophy is established (qualitatively) by comparing the hippocampal circumference on each side on all available coronal slices. Small asymmetries can be present due to normal variation or tilted position in the scanner, and should not be considered as abnormal. It is important to evaluate the shape of the hippocampus as well. A normal hippocampus is oval in shape, and in the presence of hippocampal sclerosis it becomes flattened and usually inclined (Figure 5). The diagnosis of MTS can be made in the majority of cases due to a significant unilateral or asymmetric hippocampal atrophy (Figure 5), usually associated with other findings, such as loss of internal structure and signal changes. Mild MTS or bilateral symmetrical hippocampal atrophy can be missed by visual analysis.

Hyperintense T2-weighted signal: This is usually easy to identify when the atrophy is pronounced, and there is a hypointense T1-weighted signal (Figure 5). Hyperintense T2-weighted signal alone is not sufficient for diagnosis of MTS, although FLAIR imaging sequences seem promising for detecting abnormalities associated with mild hippocampal

sclerosis 51. Studies have shown that quantitative T2 map (relaxometry) can improve the diagnosis of hippocampal sclerosis 14. Hyperintense T2 signal is caused by an increased concentration of free water in the abnormal tissue, and it has been postulated that this is due to gliosis 5. However, one study has shown that the hyperintense T2 signal in MTS is not directly correlated with glial cell density and has a different neuropathological basis than the hippocampal volume loss 6. It is also important to differentiate the intense T2 signal produced by the CSF and choroid plexus from the abnormal signal inside the hippocampus (Figure 5).

Loss of internal structure: This is usually associated with atrophy and hyperintense T2 signal. The loss of normal internal hippocampal structure is a consequence of neuronal loss and gliosis with a collapse of pyramidal cell layers (CA1, CA3, hilus) that is characteristic of hippocampal sclerosis. This abnormality is better seen on T1-weighted inversion recovery images (Figures 5); and exceptionally, it can be present without hippocampal atrophy 15.

QUANTITATIVE ANALYSIS

MRI VOLUMETRIC STUDIES

Technical Aspects

In order to maximize the precision and reproducibility of MRI-based hippocampal volume measures, the technical parameters employed when acquiring the images themselves should reflect the following guidelines 13,62: 1) Spatial resolution should be maximized. In practical terms this means that the imaging sections (or slices) should be made as thin as possible (while preserving signal to noise) in order to avoid volume averaging artifacts in the direction of voxel anisotropy. 2) In order to optimally display hippocampal boundaries, the contrast to noise ratios between gray matter, white matter, and CSF should be high enough to permit reliable discrimination of hippocampal boundaries. 3) The image acquisition time should be short enough (less than 10 minutes) that high quality images free of motion artifact may be acquired in the vast majority of patients being screened. The preceding criteria lead to two logical choices for the optimum type of MR imaging sequence to be employed for subsequent

volume measurements. The most commonly employed approach is a 3D volumetric pulse sequence. This results in an image dataset which is useful not only for hippocampal volume measurements but provides whole head anatomic coverage for routine diagnostic purposes.

Images acquired in the sagittal plane can be retrospectively reformatted into the coronal plane for hippocampal volume measurement, and the advantage of this approach is that the most narrow dimension of the head generally is in the sagittal direction. This in turn permits whole head anatomic coverage with a 3D volumetric sagittal acquisition composed of 1 or 1.5 mm thick imaging voxels that are essentially isotropic (as opposed to the thicker anisotropic voxels necessary to cover the whole head if the section selection direction is in the coronal orientation). The disadvantage of a sagittal image acquisition however is that in order to visually compare the hippocampi for the presence of relative side to side atrophy for diagnostic purposes, the images must be secondarily reformatted in the coronal plane, and thus the native or raw MR images as they are acquired are not suitable for the clinical visual evaluation of hippocampal atrophy. Some authors have actually outlined the hippocampus for volumetric determination in the sagittal plane. While this approach works well for most of the hippocampal borders, portions of the hippocampal border are optimally displayed only in the coronal plane, not the sagittal plane, particularly the medial subicular-parahippocampal boundary, the medial boundary between the hippocampal head and the amygdala/ambient gyrus, and the posterior border of the hippocampus.

After the image dataset has been acquired, it must be processed to produce volume measurement information. This step requires great attention to detail in order to produce precise and accurate hippocampal and amygdaloid volume measurements. This is generally done by transferring the MR images to a computer workstation and manually tracing hippocampal and amygdaloid borders on serial planimetric slices with a manual interactive device. Manual tracing of hippocampal and amygdaloid borders creates a volume of interest. The voxels inside the volume of interest are then automatically counted by the computer and multiplied by the number of mm³ per image voxel to generate hippocampal and amygdaloid volumes in mm³.

Discrepancies between the way different software programs handle the counting of border pixels in a traced volume of interest are a likely cause of the discrepancies among various sites for the "normal" absolute volume of the right and left hippocampi and amygdalae in normal subjects 16. The second likely source for interinstitutional variability in reported "normal" hippocampal and amygdaloid volumes are the neuroanatomic boundary criteria used to define hippocampal borders 17. Rigorous standardized criteria which have a solid neuroanatomic basis must be followed when tracing the borders of the amygdala and hippocampus in order to insure precise and reproducible volume measurements. Detailed protocols for MRI volumetry may be obtained in reference 4 (for 3mm coronal images) and in reference 17 (for 3D images).

Interpretation

MRI-based volume measurements of the right and left hippocampus (or amygdala) may be interpreted in two ways* relative or absolute. To date, the relative approach, in which the right and left hippocampus in a given patient are compared with each other either by taking a right to left hippocampal ratio or the difference between the two sides, has been employed more commonly.

Evaluating hippocampal volume in absolute terms is more complex because a number of different variables affect hippocampal volume in normal individuals, such as head size, age, gender, and hemisphere. Ideally, therefore, atrophy of the right or left hippocampus (or both) in any individual should be established by comparing those values to normative percentiles in an age and gender matched control population

for that hemisphere, and after adjustment for head size. Hippocampal atrophy in any given patient as a marker of hippocampal sclerosis would then be expressed in terms of the percentile of adjusted volume in normals. As a rule, studies in epilepsy in which hippocampal volume has been analyzed in absolute terms have not taken into account age effects, because age related effects on hippocampal volume are found primarily in the very young, due to growth and development, and in older individuals, due to age related atrophy. The effect of gender is small in comparison to that of head size. Therefore, several studies employing absolute volumetric quantitation in epilepsy have adjusted hippocampal volume only by intracranial volume. This adjustment can take several forms. The two most popular are either dividing hippocampal volume by total intracranial volume to create a ratio 4 (Table 1) or a covariance approach. When using 3D acquisition, the images can be normalized to a standard space, thus reducing the variation among individuals 17.

The investigator performing the volumetric measurements of the amygdala and hippocampus must have a detailed knowledge of the anatomy of the medial temporal region in order to obtain accurate and reliable results. In addition, the structures must be measured consistently according to a predetermined and standardized protocol. When the boundaries of the hippocampus and amygdala are measured by a knowledgeable investigator following a predetermined and standardized protocol, the accuracy and reproducibility of the measurements are quite high.

In addition to validating the accuracy and reproducibility of volume measurements, each center must also establish the range of normal

Table 1. "Normalization" of Volumetric MRI Measurements of the Hippocampal Formation (HF) and Amygdala (AM)

- Obtain the mean "Total Intracranial Volume (TIV)" of the normal control group
 - "Normalize" the volume of each of the structures measured (e.g., HF or AM) for individual variation in head size, using the formula:
 - Normalized" HF (or AM) Volume = $R \times \text{HF (or AM) Volume}$
 - Where, $R = \frac{\text{mean TIV of the controls}}{\text{patient's TIV}}$
-

values present in their patient and control populations. A number of factors enter into the absolute values obtained at each institution, and therefore discrepancies between institutions are to be expected. This requires each institution to create its own normal database.

The following protocol is adapted from that proposed by Watson et al 4.

ANATOMICAL ASPECTS

Amygdala volume: The amygdala is an ovoid mass of gray matter situated in the superomedial portion of the temporal lobe, partly above the tip of the inferior horn of the lateral ventricle. It occupies the superior part of the anterior segment of the uncus and partially overlies the head of the hippocampus, being separated from that structure by the uncal recess of the inferior horn of the lateral ventricle. On the superomedial surface of the uncus, the amygdala forms a distinct protrusion, the semilunar gyrus, which corresponds to the cortical amygdaloid nucleus. It is separated from the ambient gyrus by the semianular or amygdaloid sulcus, which forms the boundary between the amygdala and the entorhinal cortex. The entorhinal cortex extends into the ambient gyrus and forms most of its surface. The amygdala is separated from the substantia innominata by a deep fold, the endorhinal sulcus, which is lined on the amygdaloid side by the medial nucleus of the amygdala. The superior rim of the ambient gyrus, lying in the fundus of the semianular sulcus, is related to the so-called corticoamygdaloid transition area which probably represents periamygdaloid cortex. The medial surface of the ambient gyrus often shows a marked indentation, the tentorial indentation (also sometimes called the uncal notch or the intrarhinal sulcus), produced by the free edge of the tentorium cerebelli (Figure 3).

The anterior end of the amygdala is arbitrarily and consistently measured on the MRI section at the level of the closure of the lateral sulcus to form the endorhinal sulcus. When using thin MRI slices it is possible to determine the outline of the amygdala starting at one or two slices anterior to the closure of the lateral sulcus. The medial border of the amygdala is covered by part of the entorhinal cortex which forms the surface of the ambient gyrus in this region. The entorhinal cortex inferior to the tentorial indentation is excluded from the amygdaloid measu-

rement. If the tentorial indentation is poorly defined or not visible in the anterior amygdaloid region, the line of demarcation between the amygdala and the adjacent entorhinal cortex that occupies the ambient gyrus is defined by a line drawn in direct continuation with the inferior and medial border of the amygdala within the substance of the temporal lobe. By proceeding in this manner a small amount of the superior extent of the entorhinal cortex is included in the amygdaloid volume, as is the case when the tentorial indentation is used as the landmark. The inferior and lateral borders of the amygdala are formed by the inferior horn of the lateral ventricle or white matter. To define the superior border of the amygdala, we draw a straight line laterally from the endorhinal sulcus to the fundus of the inferior portion of the circular sulcus of the insula, or just follow the boundaries of the amygdalar gray matter when the MRI contrast and resolution allow to do so. More posteriorly, the optic tract is utilized as a guide to the lateral extension of the crural cistern into the transverse cerebral fissure. This locates the medial aspect of the posterior amygdala and is used as the point of departure for defining the medial and superior borders of the structure posteriorly.

At its posterior end, the amygdala occupies the medial half of the roof of the inferior horn of the lateral ventricle, and care must be taken to exclude the tail of the caudate nucleus, the overlying globus pallidus and putamen, and the lateral geniculate body.

Hippocampal Volume: The hippocampus is a complex structure consisting of an enlarged anterior part which has been called the pes, but perhaps is better termed the head of the hippocampus. This portion of the hippocampus exhibits three or four digitations and turns medially to form the posterior segment of the uncus. As it turns medially the hippocampus and the dentate gyrus run in the roof of the uncal cleft (also sometimes called the uncal notch, the uncal sulcus, and, erroneously, the hippocampal sulcus 2), the sulcus-like cleft that separates the uncus above from the parahippocampal gyrus below (figure 3). Once the hippocampus and dentate gyrus reach the medial surface of the uncus, they turn up and form the posterior one-third of the medial and superomedial surface of the uncus. Macroscopically the dentate gyrus is discernible as a narrow elevation, the band or limbus of Giacomini. This

is interposed between the intralimbic gyrus, which forms the posterior pole of the uncus and corresponds to sector CA3 of the hippocampus, and the uncinate gyrus, which extends anterior to the band of Giacomini and corresponds partially to sector CA1 and the subiculum. There is no macroscopically visible border between the uncinate gyrus and the ambient gyrus. The floor of the uncal cleft is formed by the presubiculum. The body of the hippocampus curves around the upper midbrain and is concave medially (Figure 1). The anatomy in this region is much less complex (Figure 4). Posteriorly, the hippocampal body tapers into the tail which turns medially just anterior to and below the splenium of the corpus callosum. The tail of the hippocampus gives rise to the fasciola cinerea which ultimately passes around the corpus callosum to continue on its upper surface as the indusium griseum.

It is obviously most difficult to define the boundaries of the hippocampus in its most anterior portion, the hippocampal head (Figures 3 and 4). The most reliable structure separating the head of the hippocampus from the amygdala in this region is the inferior horn of the lateral ventricle. This is especially true if the ventricular cavity extends into the deep part of the uncus anterior to the head of the hippocampus, thereby forming the uncal recess of the inferior horn. However, portions of the uncal recess are often obliterated, especially medially, and the hippocampal digitations are fused to the amygdala across the ventricular cavity. When this is the case, three guidelines are used to outline the hippocampal head and separate it from the adjacent amygdala. If an obvious semilunar gyrus is present on the surface of the uncus, a line is drawn connecting the inferior horn of the lateral ventricle to the sulcus at the inferior margin of the semilunar gyrus (i.e., the semianular or amygdaloid sulcus). It is also useful to use the alveus covering the ventricular surface of the hippocampal digitations to distinguish the hippocampus from the amygdala. If neither the semianular sulcus nor the alveus is obvious, a straight horizontal line is drawn connecting the plane of the inferior horn of the lateral ventricle with the surface of the uncus. The inferior margin of the hippocampus is outlined to include the subicular complex and the uncal cleft. The border separating the subicular complex from the parahippocampal gyrus is defined as the angle formed by the most medial

extent of those two structures. Unless significant atrophy is present, no attempt is made to outline the gray matter on the superior and inferior banks of the uncal cleft as it is usually quite narrow. The gray matter of the entorhinal cortex or parahippocampal gyrus is excluded from this measurement.

In the hippocampal body, the delineation of the hippocampus includes the subicular complex, hippocampus proper, dentate gyrus, alveus, and fimbria. The border between the subicular complex and the parahippocampal gyrus is defined in the same manner as in the hippocampal head. Therefore, the cortex of the parahippocampal gyrus is once again excluded from the measurement.

In the hippocampal tail, measurement again includes the subicular complex, hippocampus proper, dentate gyrus, alveus, and fimbria. Excluded at this level are the crus of the fornix, isthmus of the cingulate gyrus, and parahippocampal gyrus. The most posterior section measured is the section with the crus of the fornix clearly separating from the hippocampus and its fimbria when using 3mm thick slices, or 2 sections posterior to that when using 1mm thick slices.

Assuming a total anterior-posterior length of the hippocampus of approximately 40 mm, these guidelines should result in a volume measurement of 90 to 95% of the total hippocampal formation.

REFERENCES

1. Gloor P. The temporal lobe and limbic system. New York:Oxford University Press, 1997
2. Duvernoy HM. The human brain: surface, three-dimensional sectional anatomy and MRI. Wien:Springer-Verlag, 1991
3. Kuzniecky RI, Jackson GD. Magnetic resonance in epilepsy. New York:Raven Press, 1995: 107-183.
4. Watson C, Jack CR, Jr., Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:1521-1531.
5. Van Paesschen W, Connelly A, King MD, Jackson GD, Duncan JS. The spectrum of hippocampal sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1997;41:41-51.
6. Van Paesschen W, Revesz T, Duncan JS, King MD, Connelly A. Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:756-766.
7. Jack CR, Jr., Rydberg CH, Krecke KN, Trenery MR, Parisi JE, et al. Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery versus spin-echo MR imaging. *Radiology* 1996;199:367-373.

8. Jack CR, Jr., Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, O'Brien PC, Marsh WR. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992;31:138-146.
9. Cendes F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(2):173-177.
10. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(2):161-164.
11. Kuzniecky RI, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Palmer C, Morawetz R et al. Multimodality MRI in mesial temporal sclerosis: relative sensitivity and specificity. *Neurology* 1997; 49(3):774-778.
12. Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, Cascino GD, Hirschorn KA, et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;175:423-429.
13. Cendes F, Leproux F, Melanson D, Ethier R, Evans A, et al. MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comp Assist Tomogr* 1993;17:206-210.
14. Coan AC, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Quantification of hippocampal signal intensity in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuroimaging* 2003; 13(3):228-233
15. Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. *Neurology* 1994; 44:42-46.
16. Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Li LM. Effects of method and MRI slice thickness on entorhinal cortex volumetry. *Neuroreport* 2003; 14(10):1291-1295
17. Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Min LL. Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high-resolution 3-D magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2004; 22(2):145-154.

THE CONCEPT OF THRESHOLDS IN EPILEPSY

PETER WOLF

This lecture and practical discussions will address the concept of thresholds in epilepsy. It is well known that with adequate stimulation every brain can be induced to produce epileptic seizures. The *seizure threshold* is a theoretical construct expressing the brain's intrinsic resistance to generate seizures. Epilepsy can be defined as a condition where the seizure threshold is abnormally low. The seizure threshold is probably not constant but subject to e.g. circadian and other periodic changes as well as to influences of external factors.

The therapeutic and toxic thresholds are operational concepts to support rational antiepileptic drug (AED) treatment by defining the individual therapeutic range of a given AED in a given patient. The *therapeutic threshold* can be determined by measuring the AED levels with the highest subtherapeutic, and the lowest therapeutic treatment. To be effective, the AED levels must be kept above the therapeutic

threshold. Apart from this practical aspect, the therapeutic threshold can also be understood as an indirect expression of the patient's seizure propensity. Thus, recent data indicate that the therapeutic threshold is not necessarily a constant function in time but that it has a tendency to decrease during a period of full seizure control where the seizure propensity may decline.

The *toxic threshold* can be determined by measuring the AED levels with the highest subtoxic and the lowest toxic dose. This threshold probably is a stable individual expression of tolerance.

At the end the students should be able 1) to apply AED monitoring rationally by working with the concept of individual thresholds for therapeutic effect and toxicity; and 2) to understand epilepsy as a dynamic condition where seizures occur as the result of antagonistic, both ictogenic and antiepileptic mechanisms which may change over time.

FARMACOCINÉTICA DAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS. DROGAS TRADICIONAIS E NOVAS.

MARIA LUIZA G. DE MANREZA

RESUMO

O tratamento da epilepsia requer que se conheçam as características das drogas antiepiléticas (DAE). Fatores de farmacocinética como biodisponibilidade, bioequivalência, meia-vida e volume de distribuição são importantes. A metabolização hepática é um outro passo importante pois envolve não somente as DAE mas outras substâncias exógenas e mesmo endógenas. O conhecimento da farmacodinâmica facilita a escolha de drogas mais específicas de acordo com o mecanismo de ação. O uso das associações medicamentosas é analisado tanto do ponto de vista de interações farmacocinéticas como farmacodinâmicas. Finalmente é importante o conhecimento das características de cada uma das principais DAE usadas no tratamento da epilepsia: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato de sódio, oxcarbazepina, lamotrigina, vigabatrina, topiramato e divalproato de sódio.

Unitermos: tratamento epilepsia, farmacocinética, farmacodinâmica

I- INTRODUÇÃO

O tratamento clínico da epilepsia é feito basicamente com drogas antiepiléticas (DAE). A escolha da DAE se baseia no tipo de crise epilética ou preferencialmente, no tipo de epilepsia ou síndrome epilética que o paciente apresenta. Além disso, devem ser valorizados dados do paciente como idade, sexo, condições físicas e situação sócio-econômica.

Uma vez determinada a medicação a ser utilizada deve-se buscar a concentração capaz de determinar o controle das crises epiléticas (**EFICÁCIA**) com o menor número possível de efeitos colaterais (**TOLERABILIDADE**). Para tanto é fundamental o conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica das DAE. A farmacocinética é entendida como tudo aquilo que o organismo faz com a droga enquanto a farmacodinâmica diz respeito ao que a droga faz ao organismo.

II - FARMACOCINÉTICA

As DAE quando entram no organismo, percorrem todo um trajeto aonde são absorvidas, transportadas, metabolizadas e finalmente eliminadas. Todos estes parâmetros vão influenciar a concentração da droga no organismo (Figura 1).

A absorção depende de vários fatores. A **biodisponibilidade** que representa a fração da dose administrada que chega a corrente sanguínea, é função da via de administração e do tipo de formulação. Após a administração endovenosa a biodisponibilidade é 1 ou 100%. Nas outras formas de administração a biodisponibilidade depende mais diretamente de fatores da formulação. Assim, por exemplo, droga mais lipossolúvel, atravessa mais facilmente as paredes intestinal e vascular permitindo absorção mais rápida e completa. **Bioequivalência**, significa que duas drogas têm a mesma biodisponibilidade sendo, do ponto de

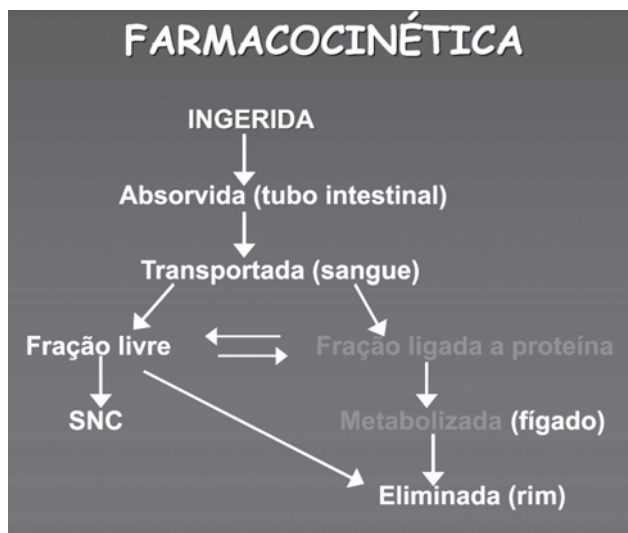


Figura1. Trajeto da droga no organismo.

vista regulatório, aceitas diferenças de até ± 20 a 25%. Este dado é clinicamente importante, pois evita flutuações do nível da droga absorvida pelo paciente com conseqüentes alterações da eficácia e da tolerabilidade. **Conclui-se que drogas com maior biodisponibilidade são melhores e que a bioequivalência entre as diversas apresentações de uma mesma droga é clinicamente importante.**

Após a absorção, o nível sérico da droga aumenta rapidamente até alcançar o **pico sérico máximo**, após o qual o nível sérico decai em duas fases, uma rápida devido à distribuição da droga nos vários compartimentos do organismo e a outra lenta, decorrente da metabolização e eliminação. A **meia-vida** é definida como o tempo necessário para a redução do nível sérico à metade depois de completadas a absorção e distribuição. O nível sérico estável da droga é alcançado após cinco meias-vidas. A meia-vida determina o planejamento diário do uso da medicação: drogas com meia-vida curta alcançam nível sérico mais rapidamente, mas necessitam de serem administradas em maior número de vezes ao dia; drogas com meia-vida longa demoram mais para atingir o nível sérico, porém podem ser utilizadas em menor número de vezes ao dia ^(3, 31.).

Na corrente sanguínea as drogas para serem transportadas ligam-se, em porcentagem variada, às proteínas plasmáticas. Nesta ligação, a molécula irá competir com outras drogas, que também se ligam às proteínas determinando interação medicamentosa. Apenas a droga livre, não ligada à

proteína plasmática, será capaz de atravessar a barreira hematoencefálica para exercer sua ação antiepiléptica no sistema nervoso central. A porcentagem de droga livre é inversamente proporcional a concentração de albumina. Pacientes com hipoalbuminemia têm maior possibilidade de intoxicação medicamentosa. *Conclui-se que quanto maior a ligação protéica pior a eficácia e maior a ocorrência de efeitos colaterais.*

As DAE são consideradas substâncias estranhas ao organismo e que devem ser rapidamente eliminadas. As DAE de um modo em geral são altamente solúveis em lípides para atravessarem a barreira hematoencefálica. No entanto, para serem eliminadas necessitam serem metabolizadas, ou seja, transformadas em compostos solúveis em água, de modo a possibilitar a excreção renal. Esta metabolização é feita no fígado em dois sistemas: o microsomal, sistema enzimático P-450, localizado no retículo endoplasmático; e, o não microsomal situado no citoplasma e nas organelas celulares. A biotransformação dos fármacos se dá em duas etapas: **as reações da fase I**, que introduzem ou expõem um grupo funcional no composto original determinando perda da atividade farmacológica; e **as reações de fase II**, que determinam a formação de uma ligação covalente, transformando-os em conjugados polares capazes de serem excretados na urina e nas fezes⁽³¹⁾ (Figura 2). Estes metabólitos podem apresentar atividade farmacológica, semelhante a da molécula original ou diferente chegando a determinar reações indesejáveis. No metabolismo de moléculas que possuem um anel benzênico como o PB, a PTH e a carbamazepina CBZ, origina-se a formação de arenos óxidos responsáveis por reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade e carcinogênese.

As enzimas do citocromo P450, hemoproteínas de membranas localizadas no retículo endoplasmático liso de inúmeros tecidos, são as principais catalizadoras das reações de biotransformação dos fármacos além de participarem de outros metabolismos como os de poluentes ambientais, toxinas alimentares, etc. Para se adaptar a todas estas variáveis o sistema P450 diversificou-se a partir de sua origem tendo sido identificadas, nos seres humanos, 12 famílias de genes. Uma determinada família do citocromo P450 divide-se em subfamílias de modo que as seqüências protéicas



Figura 2. Vias de metabolização das drogas antiepilépticas.

dentro de uma mesma família têm semelhança superior a 55%. As famílias 1, 2 e 3 (CYP1, CYP2, CYP3) codificam as enzimas que participam da maioria das reações de biotransformação dos fármacos. Além disso, fatores internos (espécie, idade, sexo, etc) e externos (da substância química, ambiental, etc) interferem nestas reações. No entanto as diferenças genéticas na capacidade das pessoas de metabolizarem um fármaco são

as principais responsáveis pelas diferenças interindividuais na biotransformação observadas numa população, aonde se observam metabolizadores bons (rápidos) ao lado de metabolizadores ruins (lentos) ⁽²⁸⁾.

A metabolização da maioria das DAE é realizada de acordo com a **cinética enzimática de primeira ordem**, ou seja, a velocidade do metabolismo é proporcional à concentração plasmática da droga. Isto significa que existe uma relação linear entre a dose administrada e a concentração sérica da droga. Existem, no entanto, algumas drogas, como a PTH, em que a metabolização se dá de acordo com a **cinética de ordem zero**. Nesta situação a enzima responsável pela metabolização torna-se saturada após certa concentração, de modo que mínimos acréscimos na dose poderão promover aumentos da meia-vida e do nível sérico superiores ao esperado⁽³¹⁾. **Do ponto de vista clínico drogas com metabolismo do tipo cinética de ordem zero são mais difíceis de serem utilizadas pois sinais de intoxicação ou mesmo de perda de eficácia são mais comuns e imprevisíveis.**

O perfil farmacocinético das diversas DAE encontra-se Figura 3.

	Biodisp	Pico sérico após adm oral	% Ligação prot	Metab	Indução do metab	Meia vida	Exc Renal
PHB	80-100%	1-3 h	40-60%	P-450	Sim	75-120 h	
DPH	95%	4-12 h	70-95%	P-450	Sim	4-72 h	
CBZ	50%	4-8 h	75-80%	P-450	Sim	5-26 h	
VPA	≅100%	13 m- 2 h	85-95%	Conj. Ac. Gluc	Inibição	16 h	
VGB	≅100%	2 h	-	-		5-8 h	Sim
LTG	≅100%	1-3 h	55%	Conj Ac Gluc	Sim (altas doses)	24-41 h	
OXC	≅100%	4 h	38%	P-450		8-10h	
GBP	< 60%	2-4 h	-	-		5- 9 h	Sim
TPM	≅100%	2 h	-	15% P-450		18-23 h	Sim

Figura 3. Características farmacocinéticas das principais DAE. (Biop=biodisponibilidade, adm=administração, prot=protéica, met=metabolismo, exc=excreção, Conj ac gluc=conjugação com ácido glucorônico).

III- FARMACODINÂMICA

As crises epilépticas dependem, em última análise, de um desequilíbrio entre fatores de inibição e de excitação ao nível do sistema nervoso central e as DAE atuam aumentando a inibição ou diminuindo a excitabilidade neuronal.

O aumento da inibição pode ser obtido através de substâncias que aumentam o GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, através de vários mecanismos: drogas que entram no sistema nervoso central e se convertem em GABA; medicamentos que diminuem a sua degradação pela enzima GABA-transaminase, a GABA-T; ou ainda drogas que bloqueiam a recaptação do GABA, na fenda sináptica, pelos neurônios ou pela glia.

Outras substâncias reduzem a excitabilidade diminuindo a concentração de glutamato, principal aminoácido excitatório do SNC, por diminuírem de algum modo a sua liberação ou então bloqueando seus receptores na membrana pós sináptica.

A terceira alternativa farmacológica consiste em alterar a excitabilidade ao nível da membrana celular modificando a condutância dos canais iônicos de Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺ ou Cl⁻. Com a abertura dos canais e entrada de Na⁺ e Ca⁺⁺ há uma despolarização da membrana, que se repolariza pela saída de K⁺ e entrada de Cl⁻. Assim o bloqueio dos canais de Na⁺ e Ca⁺⁺ impede a despolarização da membrana celular enquanto a ativação dos canais de K⁺ repolariza a membrana impedindo a propagação da descarga.

IV- INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

1- INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA

As interações farmacocinéticas devem-se mais comumente aos efeitos indutores e inibidores das DAE na biotransformação hepática. Drogas como PB, PTH e CBZ são indutoras enzimáticas determinando aceleração no metabolismo não apenas de outras substâncias exógenas (outras drogas associadas) mas também de substâncias endógenas (vitaminas e hormônios). O topiramato tem efeito indutor apenas quando usado em doses maiores do que 200mg/dia. Estes fatos explicam a perda de eficácia quando da associação de duas DAE da qual uma é indutora enzimática como também a ocorrência de determinados sintomas em pessoas com epilepsia como o raquitismo⁽²⁸⁾. Este fato deve ser considerado ainda na prescrição de anticoncepcionais orais, que para mulheres em uso de DAE indutoras devem conter maior quantidade de hormônio.

Algumas drogas como a CBZ são ainda auto-indutoras ou seja induzem o seu próprio metabolismo. Por volta da 3ª ou 4ª semana após a introdução da CBZ podem ocorrer crises epilépticas devido a diminuição dos seus níveis plasmáticos.

Finalmente, existem substâncias que são inibidoras enzimáticas, como o VPA e que determinam aumento na concentração de outros elementos metabolizados no fígado. O principal exemplo deste fato é a ocorrência de efeitos colaterais devidos ao PB quando a ele se associa o VPA.

Mecanismo de Ação das DAE							
	Canais Na	Canais Ca	Canais Ca-T	Canais K	↑ GABA	↓ Glutamato	Receptor Ampa Kainato
PHB	+	+			+		
DPH	+	+					
CBZ	+						
VPA			+		+		
VGB					+		
LTG	+					+	
OXC	+						
GBP		+			+		
TPM	+	+		+	+	+	+

Figura 4. Mecanismos de ação das principais drogas antiepilépticas.

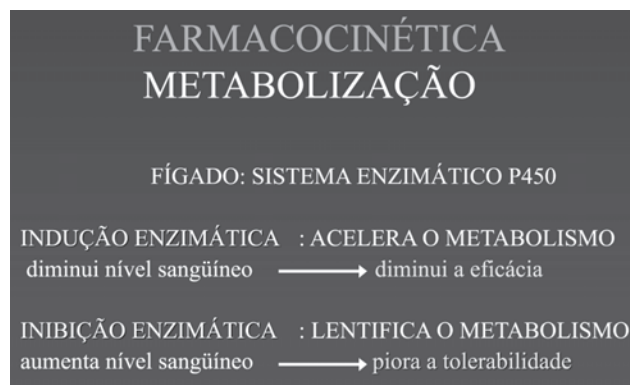


Figura 5. Particularidades da metabolização hepática de acordo com as características das drogas antiepilépticas.

2- INTERAÇÃO FARMACODINÂMICA

Quando duas medicações são administradas em conjunto seus efeitos podem ser aditivos (somados), supra-aditivos (potencializados) ou infra-aditivos (diminuídos). Quando a combinação é supra-aditiva é necessário que a tolerabilidade seja mantida aceitável, pois a maior eficácia de uma determinada droga pode estar associada a um aumento dos efeitos colaterais ou seja, que tenha sido ultrapassada a dose máxima tolerada. Portanto a associação de duas drogas pode ser desejável se a eficácia é supra-aditiva e a toxicidade aditiva ou infra-aditiva⁽³⁾.

A interação farmacodinâmica é difícil de ser quantificada clinicamente. A maioria dos dados conhecidos refere-se a estudos experimentais. Na figura 6 pode-se ver o resultado encontrado em ratos quando da associação de duas DAE. Observa-se que a maioria das associações do ponto de vista da eficácia é aditiva e não supra-aditiva como esperado. Quanto à tolerabilidade as associações são mais comumente aditivas ou infra-aditivas. Deve-se levar em conta que estes resultados devem-se ao uso experimental com doses nem sempre totalmente comparável as usadas clinicamente (Tabela 1).

A associação de duas DAE pode ainda ser efetiva em pacientes que apresentam dois diferentes tipos de crises que sabidamente respondem a drogas específicas.

Na literatura poucos são os estudos clinicamente sistematizados. Algumas associações têm sido referidas como mais eficazes que cada uma das drogas em separado como VPA + ESM contra as crises de ausência, bem como VPA + LTG. Outra associação referida como eficaz é a da CBZ + VGB em crises focais. Por outro lado a

Drogas	Eficácia	Tolerabilidade
PTH + PB	Aditiva	Infra-aditiva
PHT + CBZ	Aditiva	Aditiva
CBZ + PB	Aditiva	Aditiva
VPA + PB	Aditiva	Aditiva
VPA + ESM	Aditiva	Infra-aditiva
VPA + CBZ	Aditiva	Infra-aditiva
VPA + PTH	Supra-aditiva	Aditiva
VPA + CZP	Supra-aditiva	Supra-aditiva
ESM + CZP	Supra-aditiva	Supra-aditiva
CBZ + OCBZ	Aditiva	Aditiva
PRM + PB	Supra-aditiva	Infra-aditiva
PB + PEMA	Supra-aditiva	Supra-aditiva

Tabela 1. Resumo das interações farmacodinâmicas entre drogas antiepilépticas em modelos animais. Reproduzido de Bourgeois⁽³⁾

associação de LTG + CBZ parece aumentar a ocorrência de efeitos colaterais devidos a CBZ, como diplopia e tontura⁽³⁾.

V) DAE TRADICIONAIS

1-FENOBARBITAL

O PB é um barbitúrico que foi sintetizado em 1864 e introduzido na prática clínica em 1912. Durante muitos anos foi a medicação mais utilizada, porém, com o surgimento de outras DAE com melhor tolerabilidade, o uso do PB foi gradativamente diminuindo a ponto de alguns autores não considerá-lo mais como uma droga de primeira linha. Sem dúvida alguma, o PB pela sua eficácia, longa experiência clínica, comodidade de uso e baixo preço é ainda uma droga a ser considerada com frequência.

A) FARMACOCINÉTICA – A absorção é lenta e a meia vida longa especialmente em recém-nascidos podendo ser usado uma única vez ao dia. É metabolizado no fígado no sistema P450 e é um indutor enzimático. Induz o metabolismo da teofilina, cumarínicos, anticoagulantes, esteróides (incluindo contraceptivos orais), anti-pirina, aminopirina, digoxina, ciclosporina e antidepressivos tricíclicos, diminuindo assim os níveis plasmáticos terapêuticos variam de 15 a 40 µg/ml.

B) EFICÁCIA - A principal indicação é em crises generalizadas ditas convulsivas, especialmente as tônico-clônicas. É usado também em crises focais com eficácia comparável a da

CBZ e da PHT. É a droga de escolha para o tratamento de crises neo-natais e tem importante ação no estado de mal epiléptico.

C) TOLERABILIDADE - Por ser um barbitúrico, causa sedação que pode diminuir ou mesmo desaparecer com o uso. Mas os principais efeitos colaterais do PB são os distúrbios cognitivos e comportamentais sendo que em adultos são referidos fadiga, desatenção e cansaço. A ocorrência de nistagmo, ataxia, tontura bem como diminuição da libido e impotência, costuma ser dose dependente. O rash cutâneo ocorre em menos de 3% dos pacientes. Pode determinar ainda agranulocitose, anemia aplásica, insuficiência hepática, trombocitopenia e mais raramente ainda osteoporose e alterações no tecido conectivo.

Na infância o uso fica limitado. A hiperatividade é comum, especialmente em crianças pequenas e já hiperativas⁽²³⁾. Distúrbio cognitivo ocorre e é tido por muitos como severo, não pela sua intensidade mas pela possibilidade de estar associado a diminuições do QI, tanto durante o período de uso, como após a sua suspensão especialmente quando usado cronicamente em crianças pequenas^(2, 26). Embora estas diminuições sejam discretas elas poderiam prejudicar a performance escolar.

Na gestação observa-se que a teratogenicidade é menor do que ocorre com outras DAE (2-3%), sendo mais comum em politerapia. Quando utilizado durante a gestação pode levar a defeitos na coagulação nos recém-nascidos o que pode ser prevenido pela administração de vitamina K. Raramente tem sido descrita síndrome de abstinência no recém-nascido de mães em uso de PB.

D) POSOLOGIA. As apresentações são gotas e comprimidos de 50 e 100mg. A droga pode ser administrada uma única vez ao dia. A suspensão deve ser lenta (3 a 6 meses) para evitar o risco bem conhecido de aparecimento de crises epiléticas.

2) FENITOÍNA

A PHT foi descoberta por Merritt e Putnam em 1938 sendo a primeira DAE não sedativa e a primeira a ser usada inicialmente em animais.

A) FARMACOCINÉTICA - É indutora enzimática, diminuindo os níveis séricos de outras DAE bem como de anticoagulantes e de anticoncepcionais orais. Sua particularidade farmacocinética é o fenômeno conhecido como cinética de ordem zero.

Na infância, em especial nos recém-nascidos e lactentes, sua farmacocinética dificulta muito o seu uso. A biodisponibilidade baixa e o metabolismo mais rápido, aliados ao fenômeno da cinética de ordem zero, fazem com que pequenas alterações da dose determinam importantes alterações do nível sérico podendo determinar subitamente intoxicações ou subdosagem.

B) EFICÁCIA - É usada em crises focais e generalizadas ditas convulsivas, não existindo diferença estatisticamente significativa entre ela e a CBZ e mais recentemente a OCBZ. Tem importante ação no tratamento do estado de mal epiléptico convulsivo e em crises neonatais. É importante salientar que pode piorar crises mioclônicas e de ausência.

C) TOLERABILIDADE - Está associada a amplo espectro de efeitos adversos que podem depender ou não da dose. Dentre os efeitos que independem da dose observam-se efeitos cosméticos, *rash*, intolerância a carboidratos, deficiência de ácido fólico, neuropatia periférica, deficiência de vitamina D, osteomalácia e lupus eritematoso sistêmico. Entre os dose dependentes estão nistagmo, borramento visual, diplopia, tontura, sonolência, letargia, coma, febre, náusea, vômitos, espessamento gengival, confusão mental, alterações do humor, depleção de ácido fólico, osteomalácia, hiperglicemia. O uso endovenoso pode determinar hipotensão, bradicardia e arritmias cardíacas relacionadas à velocidade de infusão além de fenômenos locais como irritação venosa e tromboflebite, relacionadas ao calibre da veia. .

As alterações cosméticas são freqüentes, não dependem da concentração e se devem ao espessamento do tecido conjuntivo, que determina alargamento do nariz e dos lábios determinando dismorfismo facial que se acentua pela ocorrência de alterações dermatológicas como hirsutismo, acne e hiperpigmentação. A hiperplasia gengival ocorre em cerca de 50% dos pacientes, é mais comum na infância e está na dependência de vários fatores como deficiência de Ig A na saliva e má higiene oral. Fatores genéticos e a alta concentração da droga também parecem contribuir para o efeito. Todos estes efeitos limitam seu uso em crianças e em mulheres jovens.

Em adulto, pode determinar distúrbios cognitivos discretos, mas aparentemente mais freqüentes do que com a CBZ. Efeitos mais severos como déficits de memória, atenção e

concentração estão relacionados a dosagem excessiva.

Os efeitos agudos, que ocorrem geralmente em níveis acima do terapêutico, são nistagmo, ataxia, disartria, letargia e alterações mentais que costumam desaparecer com a diminuição da dose. Os sinais de toxicidade podem incluir ainda aumento na frequência das crises e nas doses mais altas, sinais extrapiramidais como distonia, movimentos atetóide e coreiformes e raramente mioclonias. O tratamento crônico com altas doses de PHT pode levar a encefalopatia irreversível, evidenciada nos exames de neuroimagem por atrofia cerebelar e caracterizada por déficit mental, alterações do humor ou sintomas cerebelo vasculares.

Na pele as reações são freqüentes e variáveis incluindo algumas que podem ser fatais: dermatite bolhosa, exfoliativa e purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

D) POSOLOGIA - A PHT existe na apresentação em xarope (100mg/5ml), em comprimidos de 100mg e para uso injetável em ampolas de 250mg/5ml. Ela é usada preferencialmente em três tomadas ao dia e por tudo que já foi dito os aumentos de dose devem ser lentos.

3) CARBAMAZEPINA

A CBZ é um composto tricíclico, que foi sintetizado em conexão com antidepressivos como a imipramina na década de 50.

A) FARMACOCINÉTICA - É um importante indutor da atividade enzimática o que determina muitas interações medicamentosas. Acelera o metabolismo dos hormônios, tanto endógenos como exógenos, de corticosteroides, teofilina, haloperidol entre outros. As interações com outras DAE são bastante complexas, fazendo com que ela deva de preferência ser usada em monoterapia. É ainda auto-indutora do sistema enzimático responsável pelo seu metabolismo, de modo que após as primeiras semanas de tratamento, ocorre uma queda na sua concentração sanguínea o que pode acarretar recorrência das crises e necessidade de ajuste da dose.

Na biotransformação da CBZ resulta o metabólito CBZ-10,11-epóxido que é farmacologicamente ativo e quimicamente estável. O derivado epóxido tem sido implicado na neurotoxicidade da CBZ.

B) EFICÁCIA - A CBZ é considerada droga de primeira linha para tratamento de crises focais e tônico-clônicas generalizadas, principalmente as

secundariamente generalizadas. Juntamente com a PHT constitui a droga de primeira escolha para crises focais sendo geralmente melhor tolerada. Como a PHT, a CBZ pode piorar crises de ausência ou mioclônicas.

C) TOLERABILIDADE - É considerada uma droga segura e sua grande vantagem é que menos freqüentemente determina distúrbios cognitivos. Os principais efeitos colaterais são dose dependentes: diplopia, visão borrada, sonolência, cefaléia, náusea, e dor de estômago que costumam desaparecer com o uso continuado. A introdução lenta pode em alguns pacientes evitar o desenvolvimento da neurotoxicidade e conseqüentemente os efeitos colaterais.

Um dos problemas maiores com a CBZ é o *rash* cutâneo que ocorre em 5-10% dos pacientes, mas que desaparece com a suspensão da droga. Efeitos severos, como a síndrome de Stevens-Johnson, são mais raros.

Efeitos endocrinológicos como a hiponatremia e a retenção de água ocorrem devido à liberação ou potencialização do hormônio antidiurético. Como os sintomas da hiponatremia, tontura, cefaléia, sonolência e náusea podem mimetizar os efeitos tóxicos da CBZ é recomendável a monitorização do sódio plasmático em pacientes que recebem a CBZ. Esta monitorização é ainda mais importante em pacientes idosos devido a possibilidade de ocorrência de astenia.

Uma das desvantagens da CBZ é a possibilidade de determinar crises, independente de superdosagem. Além de piorar determinados tipos de crises como as mioclônicas e as de ausência, a CBZ pode agravar certas crises e epilepsias devido a um efeito dito paradoxal, ou seja, piora crises para as quais ela é usualmente efetiva. Estes efeitos são mais comuns na infância podendo ocorrer com vários tipos de epilepsias. Mas sem dúvida alguma o efeito mais preocupante é a possibilidade de crianças com epilepsia parcial benigna da infância, em especial a epilepsia rolândica, desenvolverem espícula-onda contínua durante o sono (POCS) com importante agravamento do quadro clínico seja pelo aparecimento de distúrbios neuropsicológicos seja pelo aparecimento de novos tipos de crises de natureza inibitória como freqüentes crises atônicas ou de ausência atípica⁽⁹⁾. A retirada da CBZ determina retorno ao quadro clínico e do EEG prévios. A fisiopatologia é desconhecida. Esta possibilidade tem levado alguns autores, principalmente na Alemanha, a recomendarem o uso

do sulthiame para ao tratamento da epilepsia parcial benigna da infância com ondas centro-temporais ⁽⁸⁾.

D) POSOLOGIA - A CBZ está no mercado nas apresentações em xarope (100mg/5ml) e em comprimidos de 200 e 400mg. Os comprimidos existem ainda sob a forma de liberação lenta (CR). A droga é usada em 3 ou mais raramente em 2 tomadas diárias. A apresentação CR facilita o uso em 2 tomadas diárias. A introdução lenta e o uso da forma CR podem evitar a ocorrência de efeitos colaterais. A suspensão pode ser rápida sem risco de exacerbação das crises como ocorre com o PB e os benzodiazepínicos.

4) VALPROATO

O VPA, é um ácido carboxilado semelhante estruturalmente aos ácidos graxos endógenos, sintetizado em 1882 e usado pela primeira vez como DAE em 1964. Esta medicação existe sob forma de dois sais, o ácido valpróico e o valproato de sódio que se transformam no íon valproato, responsável pela ação antiepiléptica.

A) FARMACOCINÉTICA – O VPA é metabolizado por vários mecanismos no P450, por glucuronidação e ainda por β -oxidação. É um inibidor enzimático, aumentando as concentrações plasmáticas das outras DAE. Assim, inibe o metabolismo da LTG, do PB (incluindo o PB derivado da PRM), da ESM e do epóxido da CBZ, aumentando seus níveis séricos e o risco de efeitos colaterais como a frequência e severidade das reações cutâneas com a LTG.

Por outro lado, drogas indutoras podem desviar o metabolismo do valproato das mitocôndrias levando ao aparecimento de metabólitos tóxicos ⁽⁴⁾. Além disto, CBZ, PHT, PB e PRM induzem o metabolismo do VPA, diminuindo os seus níveis séricos.

B) EFICÁCIA – É a droga de maior espectro de ação, pois age em todos os tipos de crises e não piora qualquer uma delas. Assim, atua tanto em crises focais com em todos os tipos de crises generalizadas incluindo as crises de ausência típica e atípica, tônica, atônica e mioclônica. É usado principalmente em crises generalizadas mas trabalhos têm demonstrado que a sua eficácia em crises parciais especialmente, complexas é semelhante a da CBZ. É usado ainda em crises como os espasmos infantis e nas epilepsias fotosensíveis. Devido ao seu amplo espectro de ação e pelo fato de não piorar outros tipos de crises, está indicado nas epilepsias indeterminadas.

B) TOLERABILIDADE - Os efeitos colaterais podem ser dose relacionados como os gastrintestinais, o ganho de peso, os relacionados a pele, anexos e ao sistema nervoso; ou idiossincrásicos, como os hematológicos, hepatotóxicos e de pancreatite.

Anorexia, náusea e vômitos são comuns (42%), ocorrem no início do tratamento e podem ser evitados com a titulação lenta, ingestão após as refeições e fracionamento da dose ao longo do dia. Formulações de liberação entérica melhoram estes sintomas.

O ganho excessivo de peso é observado em 8 a 57% dos pacientes e a fisiopatologia é variável podendo depender da estimulação do apetite, de alterações metabólicas ou ainda fazer parte da síndrome de ovários policísticos. Edema periférico pode ocorrer em alguns pacientes contribuindo para o aumento de peso. O controle do peso pode ser feito através de dietas mas em casos mais graves a medicação tem que ser suspensa.

O *rash* cutâneo é raro e pode ser controlado com a diminuição da dose. Queda dos cabelos é observada em até 50% dos pacientes. Os cabelos quando renascem podem apresentar textura e cor diferentes do inicial ⁽⁴⁾.

Os efeitos relacionados ao sistema nervoso central são pouco expressivos quando comparados aos de outras DAE. Tremor fino das mãos ocorre em 10% dos casos. Sedação é rara e distúrbio cognitivo não costumam ser observado. A rara encefalopatia aguda parece decorrer de hiperamoninemia e deficiência de carnitina. Também é rara a pseudo-atrofia cerebral, que ocorre às vezes associada à deterioração cognitiva e quadros pirâmido ou extrapiramidais. Ela é geralmente dependente de superdosagem e costuma ser reversível com a suspensão da medicação.

Alterações endócrinas como irregularidade menstrual, amenorréia, ovários policísticos e hiperandrogenismo são comuns. A síndrome dos ovários policísticos que determina ganho de peso, irregularidade menstrual, amenorréia e infertilidade devida provavelmente a hiperinsulinismo e hiperandrogenismo é referida especialmente em mulheres entre 17 e 25 anos de idade. Estes efeitos decorrem provavelmente de alterações no eixo hipotálamo hipofisário. Assim em mulheres jovens o uso do VPA deve ser cuidadosamente monitorizado e suspenso quando do aparecimento de sintomas nesta esfera.

Em relação ao feto deve ser lembrado que o VPA é uma das DAE mais teratogênicas levando principalmente a distúrbios de fechamento do tubo neural ⁽¹⁶⁾. Este efeito é dose dependente ocorrendo em paciente com doses acima de 1000mg/dia ou concentração sérica maior do que 70 µg/ml. O uso de ácido fólico (5mg/dia) diminui a incidência deste efeito mas deve ser iniciado 3 meses antes do início da gravidez e mantido durante pelo menos o primeiro trimestre.

O VPA associa-se ainda a distúrbios hematológicos. A trombocitopenia, que ocorre em 5-40% dos pacientes, surge vários meses após o uso da droga, é dose dependente, freqüentemente assintomática, e geralmente regride apenas com diminuição da dose, não sendo necessário interromper a medicação. A fisiopatologia deste efeito é desconhecida. Além da trombocitopenia tem sido verificada diminuição do fibrinogênio e inibição da agregação plaquetária. Em crianças pode ocorrer ainda diminuição do fator VII levando a ocorrência de von Willebrand adquirido.

A hepatotoxicidade, que pode ser fulminante é rara e ocorre mais comumente em crianças com menos de 2 anos de idade e em politerapia. Observou-se ainda que as crianças descritas apresentavam também retardo do desenvolvimento, anormalidades congênitas, epilepsia refratária e mais raramente história familiar de insuficiência hepática familiar o que sugere tratar-se de um distúrbio familiar do grupo das mitocondriopatias.

O comprometimento do pâncreas caracteriza-se mais comumente por elevações transitórias e assintomáticas dos níveis de amilase sérica. Casos graves de pancreatites hemorrágicas agudas são raros.

D) POSOLOGIA - O VPA existe em nosso meio sob várias apresentações: comprimidos de 200, 250, 300 e 500 mg e xarope nas concentrações de 200mg/ml e 250mg/5ml. A dose deve ser fracionada em duas ou três vezes ao dia.

V) MOLÉCULAS MAIS RECENTES

1- OXCARBAZEPINA

A OCBZ é um dibenzazepínico estruturalmente relacionado CBZ, na qual a dupla ligação é substituída pelo radical cetônico.

A) FARMACOCINÉTICA – É metabolizada no citosol celular sofrendo redução e, seu principal metabólito o derivado monoidróxido (MHD), é o

responsável maior pelo seu efeito farmacológico, assim OCBZ é considerada uma pró-droga. Tem pouca capacidade de atuar no sistema P450 com exceção do CYP2C19, o que faz com que tenha poucas interações com outras DAE a não ser, em altas doses e com aquelas metabolizadas neste mesmo CYP (PB, PTH). Ela também não induz outras substâncias exógenas (anticoagulantes, antidepressivos, etc) ou endógenas (hormônios tireoidianos). No entanto induz a metabolização de estrógenos e progestágenos, o que determina a necessidade, como ocorre com a CBZ, do uso de anticoncepcionais orais com teor hormonal mais elevado.

B) EFICÁCIA – Do mesmo modo que a CBZ, é eficaz em crises focais e tônico-clônicas generalizadas e pode piorar crises de ausência e mioclônica. Como determina pouca interação medicamentosa é indicada em politerapia⁽¹⁾.

C) TOLERABILIDADE- É uma droga segura e que não costuma determinar distúrbios cognitivos. Os efeitos colaterais observados são semelhantes aos da CBZ porém menos freqüentes. Assim por exemplo a reação alérgica é menos comum e cerca de 75% dos pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade com a CBZ não irão apresentá-la com a OCBZ.

Hiponatremia é referida mais comumente do que com a CBZ, sendo mais freqüente em pessoas idosas. Com freqüência é assintomática e não costuma determinar interrupção do tratamento.

Do mesmo modo que a CBZ, porém menos freqüentemente, apresenta efeito paradoxal podendo agravar quadro clínico e eletrográfico de pacientes com epilepsia focal.

D) POSOLOGIA- Disponível em comprimidos de 300 e 600mg bem como na forma de suspensão, 300mg/5ml. Costuma ser usada em duas vezes ao dia.

2) LAMOTRIGINA

LTG foi sintetizada em 1970, durante pesquisa das propriedades anticonvulsivantes dos inibidores do folato. É uma base fraca, uma feniltriazina, não relacionada quimicamente às DAE disponíveis.

A) FARMACOCINÉTICA- É metabolizada no fígado, por glicuronização, sendo que apenas uma pequena fração é metabolizada por oxidação e por metilação. Não determina indução ou inibição enzimática, apresentando apenas pequena auto indução, sem significado clínico, no início

do tratamento. Não tem metabólitos ativos. O seu principal metabólito é o 2-N- glucuronídeo, um conjugado inativo, que é excretado pelo rim. Apenas uma pequena fração (5%), é eliminada inalterada pela urina.

Devido as suas características farmacocinéticas, como baixa ligação protéica e não ser metabolizada no sistema enzimático P450, a LTG tem pouca interação medicamentosa. Tem sido referida apenas discreta diminuição (25%) dos níveis de VPA, duas semanas após a introdução da LTG e aventada a possibilidade de que a LTG possa aumentar os níveis do epóxido da CBZ. Por outro lado, as outras DAE influenciam o metabolismo da LTG: drogas indutoras enzimáticas reduzem sua meia-vida de cerca de 29 a 15h, sendo que em crianças chega a menos de 10%; enquanto, drogas inibidoras enzimáticas, aumentam a sua meia-vida. O VPA prolonga a meia-vida da LTG provavelmente por inibir a glucoronização hepática, que é a sua maior via de eliminação. Na prática, observa-se devido a estas interações, a ocorrência de efeitos colaterais em politerapia, como o aparecimento de acentuado tremor em pacientes em uso de VPA que passam a receber LTG.

LTG praticamente não interfere com outros fármacos. Assim, não diminui os níveis de hormônios como dos contraceptivos orais ou de outras drogas lipossolúveis como o warfarin. Por outro lado, os contraceptivos orais diminuem em cerca de 50% o nível plasmático de LTG, recomendando-se a sua monitorização quando da introdução ou retirada de anticoncepcionais. O acetaminofen parece, por um mecanismo desconhecido, acelerar o metabolismo da LTG

B) EFICÁCIA - Possui amplo espectro de ação, atuando em crises: parcial, tônico-clônicas primária ou secundariamente generalizada, de ausência típica ou atípica, tônica e atônica ⁽¹⁹⁾. Em crises focais a eficácia é equivalente a CBZ e PTH. Alguns autores referem melhor eficácia nas crises generalizadas, em especial nas crises de ausência típica e atípica e na atônica. Nas crises mioclônicas, embora existam referências quanto à eficácia da LTG em mioclonias associadas à epilepsia mioclônico-astática, a epilepsia mioclônica juvenil e a ausência mioclônica, observa-se que ocasionalmente, a LTG pode não controlar ou mesmo piorar algumas crises mioclônicas ⁽¹¹⁾. LTG piora as crises mioclônicas em pacientes com Epilepsia Mioclônica Grave da Infância, assim o uso da LTG parece inadequado

para esta síndrome^(14,30). Também tem sido relatado embora mais esporadicamente piora em pacientes com Epilepsia Mioclônica Juvenil ^(17, 27).

Na infância tem se mostrado eficaz nas síndromes de West ⁽⁶⁾, de Lennox-Gastaut e Landau-Kleffner ⁽²⁰⁾.

C) TOLERABILIDADE - A LTG é geralmente bem tolerada. As reações adversas mais comuns dizem respeito ao SNC: cefaléia, náusea e vômito, diplopia, tontura e ataxia mas geralmente são leves não havendo necessidade de suspensão do tratamento. Muitos destes efeitos são mais frequentes em pacientes com a associação LTG e CBZ .

Tremor é referido na associação com VPA. Sedação pode ocorrer, mas é menos frequente. Alterações de comportamento como agressividade, irritabilidade, agitação, confusão, alucinação e mesmo psicose são descritos, mas em indivíduos com distúrbios psíquicos progressos ou ainda em crianças com deficiência mental. Mudanças positivas de comportamento como melhora da atenção, da atividade e sensação de bem-estar são mais frequentemente referidas.

O *rash* cutâneo é o fator mais comum de descontinuação da droga (2,1%). A incidência é de 10% sendo mais comum na infância, em pacientes em uso concomitante de VPA e está relacionado à introdução rápida da droga. A intensidade é variável: pode ser leve, não necessitando a interrupção do tratamento; algumas vezes é mais severo, acompanhado de sinais sistêmicos como febre, mal estar, artralgia, mialgia, linfadenopatia e eosinofilia; e finalmente, em alguns pacientes, pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, por vezes severos, levando ao óbito.

Efeitos adversos menos comuns incluem: anormalidades dos movimentos oculares; alterações do comportamento; movimentos anormais, como coréia; e, tique de modo semelhante à síndrome de Tourette.

A LTG é bem tolerada na infância especialmente em relação aos distúrbios cognitivos observados em menos de 1% das crianças.

D) POSOLOGIA – Encontra-se no mercado sob a forma de comprimidos de 25, 50 e 100mg. A titulação deve ser lenta em especial na politerapia com o VPA. A dose é variável se em mono ou em politerapia com VPA.

3) VIGABATRINA

A VGB ou gama vinil GABA é estruturalmente relacionada ao GABA com um apêndice

vinil e destrói de modo irreversível, a enzima gabatransaminase aumentando a quantidade de GABA.

A) FARMACOCINÉTICA - A VGB apresenta excelente farmacocinética pois não se liga as proteínas plasmáticas e não é metabolizada no fígado de modo que não determina interação medicamentosa. Ela é totalmente excretada na forma ativa pela urina. Observa-se apenas que a administração de VGB causa uma diminuição de 20% da concentração plasmática de PHT, fato este sem significado clínico.

B) EFICÁCIA - Devido à possibilidade de ocorrência de distúrbios visuais irreversíveis atualmente a VGB está indicada em adultos em epilepsias focais refratárias e na infância nas crises de espasmo e em crises focais refratárias naquelas crianças que colaboram para a realização da campimetria visual. VGB pode piorar as crises mioclônica e de ausência ^(7,13).

A maior indicação da VGB é na síndrome de West, especialmente nas devidas a esclerose tuberosa na qual o controle das crises está próximo a 100%. Outra vantagem da VGB nestas crianças é que a resposta terapêutica pode ser observada rapidamente, ao redor de quatro dias de uso.

C) TOLERABILIDADE - A VGB é bem tolerada. Os efeitos colaterais estão relacionados principalmente ao sistema nervoso central, sendo sonolência e fadiga os mais comuns. Estes efeitos são geralmente leves não necessitando a interrupção do tratamento. É importante ressaltar que não tem sido descritas reações alérgicas com a VGB.

Reações psicóticas ocorrem em um pequeno número de pacientes especialmente naqueles com história de doença psiquiátrica. Por outro lado alguns estudos têm verificado uma melhora nos testes de processos cognitivos. Pode ainda ocorrer ganho de peso com a VGB.

O efeito mais importante com o uso da VGB é o relacionado aos distúrbios visuais. Trata-se de uma retinopatia GABAérgica que afeta mais especificamente as células em cone. Os sintomas visuais parecem ser específicos e consistem de constrição periférica do campo visual com relativa preservação temporal ou embaçamento da visão, que começam 2 a 40 meses após o uso da medicação. Além da constrição do campo visual têm sido descritas diminuição da acuidade visual e perda da visão para cores. A avaliação objetiva destes sintomas pode ser feita em pacientes à cima de 9 anos de idade e sem DM, constituindo-se de pesquisa de campos visuais pelas técnicas

de Goldman ou Humphrey. Testes eletrofisiológicos como potencial evocado ou eletroretinograma, embora possam estar alterados não permitem a identificação do campo visual. A frequência destes sintomas varia na literatura de 12 a 92% e os fatores a eles relacionados não estão ainda bem estabelecidos. Acredita-se que eles não dependem da dose ou tempo de tratamento ⁽¹⁸⁾, que não sejam progressivos e, que não regridam após a interrupção da medicação ⁽¹⁵⁾. Estudo realizado em crianças observou que a constrição do campo visual ocorreu naquelas que usaram a droga por mais de 15 meses e com dose superior a 914mg/dia o que levou os autores a concluir que o tempo de uso da medicação e a dose poderiam ser fatores adicionais a predisposição individual para a ocorrência deste efeito adverso ⁽²⁹⁾. Estes autores observaram ainda que a frequência dos sintomas parece um pouco menor na infância ⁽²⁹⁾.

D) POSOLOGIA - A VGB é encontrada em comprimidos de 500mg e é utilizada em regime de duas ou mesmo uma tomada diária.

4) TOPIRAMATO

TPM é um açúcar, um monossacarídeo sulfato substituído.

A) FARMACOCINÉTICA - TPM é metabolizado em cerca de 20% na ausência de substâncias indutoras e em 50% quando na presença delas. A metabolização envolve hidroxilação e glicuronidação. TPM influencia pouco a concentração das outras DAE: determina pequeno aumento da PHT e pequena diminuição do VPA, sem significados clínicos. Por outro lado drogas indutoras enzimáticas diminuem em até 50% a sua concentração enquanto drogas inibidoras como o VPA, determinam discreto aumento. Em doses acima de 200mg/dia, TPM diminui o nível de estrógenos.

B) EFICÁCIA - O TPM age tanto em crises focais como em crises generalizadas de todos os tipos. O TPM tem se mostrado eficaz ainda em síndromes idiopáticas como a epilepsia mioclônica juvenil bem como em formas severas da infância como nas síndromes de West, Dravet e Lennox-Gastaut ⁽²²⁾. Em crianças menores de 2 anos de idade, a eficácia nas crises focais (48%) é um pouco melhor do que nas generalizadas (32%). Na síndrome de Lennox-Gastaut tem especial ação nas crises de queda ⁽²²⁾.

TPM tem sido utilizado em estado de mal epilético refratário tanto no convulsivo como

no não convulsivo. Nestes casos a medicação é dada por sonda nasogástrica.

C) **TOLERABILIDADE** – TPM é uma droga considerada segura. Os eventos mais comuns estão relacionados ao SNC: tonturas, sonolência, distúrbios cognitivos, alentecimento psicomotor, nervosismo, parestesias, ataxia e dificuldade de concentração ou memória que ocorrem mais comumente na fase de titulação e desaparecem com a continuação do tratamento. Distúrbios cognitivos ocorrem, verificando-se maiores dificuldades em testes que envolvem funções verbais. Acredita-se que estes distúrbios não estão relacionados nem com a dose nem com a velocidade de titulação da medicação, ocorrem mais comumente em crianças já com algum tipo de comprometimento prévio e desaparecem com a suspensão da medicação.

Distúrbios psiquiátricos como transtornos afetivos, comportamento agressivo, distúrbios psicóticos e do comportamento, entre outros, são descritos especialmente em pacientes com história familiar ou pessoal de doença psiquiátrica os quais, ao contrário dos distúrbios cognitivos, parecem estar relacionados à velocidade mais rápida de titulação da medicação.

Nefrolitíase ocorre em 1,5% dos pacientes e na maioria das vezes regridem espontaneamente.

Redução de peso é observada comumente durante a terapia com TPM e parece ser relacionada à dose. As reduções médias de peso mais importantes foram observadas em pacientes com pesos corporais mais elevados havendo tendência à estabilização, após 12-18 meses de terapia com TPM.

Têm sido descritos ainda acidose, hipertermia e hipohidrose^(5,12,25). Estes efeitos são mais comuns em crianças, geralmente têm pouco significado clínico e desaparecem com a interrupção da medicação.

Distúrbio visual caracterizado por miopia aguda secundária a glaucoma de ângulo fechado tem sido referido muito raramente. Este distúrbio, ocorre geralmente no primeiro mês de tratamento, tem início agudo caracterizado por dor ocular e/ou borramento de visão. O tratamento consiste na rápida descontinuação do TPM e do uso de medicações específicas capazes de diminuir a pressão intraocular para que se evitem seqüelas graves como perda da visão. Nos pacientes descritos a pressão intraocular regrediu prontamente e embora a miopia tenha

persistido por dias a acuidade visual gradualmente retornou ao normal.

Eventos adversos idiossincrásicos não foram descritos.

D) **POSOLOGIA** – TPM é comercializado em comprimidos de 25, 50 e 100mg e também em cápsulas (sprinkle) de 15 e 25 mg. Estas últimas apresentações são úteis em crianças e pacientes que têm dificuldade em ingerir comprimidos. O TPM é usado em 2 tomadas ao dia. A titulação lenta diminui a incidência dos efeitos colaterais relativos ao sistema nervoso central.

5) GABAPENTINA

A GBP é um aminoácido semelhante estruturalmente ao GABA. Na molécula da GBP foi incorporado um anel cyclo-hexano, tornando-a mais fácil de ser transportada através da barreira hematoencefálica. Apesar de sua semelhança estrutural com o GABA a GBP não tem ação semelhante a ele. O seu mecanismo de ação ainda não é conhecido.

A) **FARMACOCINÉTICA** – A GBP, assim como a VGB tem excelente farmacocinética, pois não se liga a proteínas plasmáticas e não é metabolizada no organismo sendo excretada pelos rins na forma ativa. Portanto ela não tem interação medicamentosa.

B) **EFICÁCIA**- A GBP está indicada em adultos com epilepsia parcial com ou sem generalização secundária. A eficácia em crianças ainda não foi bem avaliada. Acredita-se que a droga não tenha ação em crises de ausência e mioclônicas, podendo inclusive piorá-las. A sua ação em crises TCG é considerada fraca. A grande desvantagem da GBP é a falta de eficácia em epilepsias graves. Outra grande desvantagem da GBP é a possibilidade de exacerbar crises sejam parciais ou generalizadas além das mioclônicas, em cerca de 20% dos pacientes com a dose de 1200mg/dia.

C) **TOLERABILIDADE** - A grande vantagem da GBP é a baixa freqüência de efeitos colaterais, especialmente em doses baixas. Os efeitos mais comumente referidos são sonolência, tontura e quando em altas doses, ataxia e fadiga. Existem relatos de casos de agitação psicomotora em crianças de modo semelhante ao que acontece com o PB. A incidência de erupção cutânea é muito baixa e até o momento não foi relatado nenhum caso de reação alérgica grave.

D) **POSOLOGIA** - GBP é comercializada em comprimidos de 300 e 400mg e é usada 3 vezes

aos dia. Em doses maiores de 4800mg recomenda-se o uso em 4 tomadas devido ao efeito de saturação dos mecanismos de transporte pela mucosa intestinal.

6) DIVALPROATO DE SÓDIO

O DVPA foi desenvolvido na década de 80 e trata-se de uma forma equimolar estável de valproato de sódio e ácido valpróico, a partir da neutralização do ácido valpróico com hidróxido de sódio. A molécula do DVPA se dissocia em íon valproato no trato intestinal

A) FARMACOCINÉTICA – Desde que o DVPA libera o íon valproato a sua farmacocinética é a mesma da referida para o VPA. As vantagens do DVPA dizem respeito a sua maior solubilidade em água, pico de ação e meia-vida plasmática mais estável. Na apresentação de liberação prolongada a farmacocinética se mantém desde que respeitada a equivalência de doses^(10,24). Na formulação em *sprinkle* a velocidade de absorção do DVPA é menor, devido a absorção das diferentes partículas, mas determina um pico sérico menos elevado e uma menor flutuação dos níveis séricos, sem alteração da quantidade absorvida permitindo administração em intervalos maiores.

B) EFICÁCIA – DVPA possuiu o mesmo espectro de ação do VPA.

C) TOLERABILIDADE – A grande vantagem do DVPA em relação ao VPA é quanto a tolerabilidade. A maioria dos efeitos adversos do VPA decorre dos picos de concentração após a sua administração como o DVPA tem uma absorção mais contínua e homogênea a sua tolerabilidade é melhor. Observa-se com o DVPA importante diminuição na frequência e intensidade dos sintomas gastrintestinais como náuseas, vômitos, dispepsia e anorexia. Também a teratogenicidade está relacionada a picos sanguíneos mais elevados portanto se acredita que o DVPA diminua o risco de malformações fetais. Em relação aos outros eventos adversos relativos ao VPA são necessários maiores estudos.

D) POSOLOGIA – O DVPA existe sobre a forma de *sprinkle* de 125mg e de comprimidos de 250 e 500mg que são usados em duas tomadas ao dia. A apresentação em *sprinkle* é útil em crianças, pessoas que têm dificuldade em deglutir comprimidos ou ainda para aquelas em que os sintomas gastrintestinais persistem com o DVPA em comprimidos. O DVPA existe ainda sob a forma de liberação prolongada em com-

primidos de 500mg, utilizado uma vez ao dia. Teoricamente a dose do DVPA de liberação prolongada deve ser cerca de 10-20% maior do que aquela do DVPA. O cuidado recomendado é que a mudança do DVPA para o DVPA de liberação prolongada deve ser gradativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Bazil CW, Pedley T. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(1): 38-52.
2. Bourgeois BFD. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in paediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19 (Suppl 1): S15-S24.
3. Bourgeois BFD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiepileptic drugs. In: Wyllie E (ed). *The treatment of epilepsy: principles & practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 665.
4. Bourgeois BFD. Valproate. In: Wyllie E (ed). *The treatment of epilepsy: principles & practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 775.
5. Cerminara C, Seri S, Bombardieri R, Pinci M, Curatolo P. Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol* 2006; 34(5):392-4.
6. Cianchetti c, Pruma D, Coppola A, Pascotto A. Low dose lamotrigina in West syndrome. *Epilepsy Res* 2002; 51:199-200.
7. Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A, Lammers MW, Meinardi H, Renier WO. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? *Acta Neurol Scand* 1997, 95:248-52.
8. Doose H, Baier WK, Ernst JP, Tuxhorn I, Völze E. Benign partial epilepsy: treatment with sulthiame. *Dev Med Child Neurol* 1998; 39:683-91.
9. Dravet C. Benign epilepsy with centrotemporal spikes: do we know all about it? In: Wolf P (ed). *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey & Company Ltd, 1994: 231- 40.
10. Dutta S, Reed RC, Cavanaugh JH. Absolute bioavailability and absorption characteristics of divalproex sodium extended-release tablets in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:737-42.
11. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain & Develop* 2000; 22: 75-80.
12. Grosso S, Galimberti D, Fartetani, MA, Cioni M, Mostardini R, Vivarelli R, Di Bartolo RM, Bernardoni E, Berardi R, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005; 14: 183-9.
13. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizure in children. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl): S2-S10.
14. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmont A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39; 508-12.
15. Hardus P, Verduin W, Berendschot T, Postma G, Stilma J, van Veelen C. Vigabatrin: longterm follow-up of electrophysiology and visual field examination. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(5):459-65.

16. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin, S, Hayes AM, Ryan Im. The teratogenicity of the anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344(15):1132-8.
17. Iraben A, Allain H, Scarabian JM, Schuck S, Edan G . Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigina. *Neurology* 2000; 55:1758.
18. Kinirons P, Cavalleri GL, O'Rourke D, Doherty CP, Reid I, Logan P, Liggan B, Delanty N. Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. *Epilepsia* 2006; 47(2):311-7.
19. Manreza MLG. Lamotrigina. Uma nova opção para o tratamento das epilepsias generalizadas. In: Yacubian EMT (ed). *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. São Paulo: Lemos Editorial; 2004: 151.
20. McDonald DG, Najam Y, Keegan MB, Whooley M, Madden D, McMenamin JB. The use of lamotrigina, vigabatrin and gabapentin as add-on therapy in intractable epilepsy of childhood. *Seizure* 2005; 14(2): 112-6.
21. Roussel M, Genton P, Somma-Mauvais H, Farnarier G. Can topiramate aggravate juvenil myoclonic epilepsy? *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 6):S114-S5.
22. Sander JWAS, Manreza MLG. Topiramato. Os múltiplos mecanismos de ação de uma nova estrutura molécula. In: Yacubian EMT (ed). *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. São Paulo: Lemos Editorial; 2004: 167.
23. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005; 3(1): 1-10.
24. Sommerville KW, Dutta S, Biton V, Zhang Y, Cloyd JC, Uthman B. Bioavailability of a divalproex extend-release formulation versus the conventional divalproex formulation in adult patients receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Clin Drug Invest* 2003; 23 (10):661-70.
25. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Helmers SL, Duffy FH, Riviello JJ. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(3): 387-92.
26. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS, Bahreynian SA, Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children *Epilepsy Behav* 2006; 8 (1): 145-8.
27. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Niedermuller U, Thaler C, Bauer G. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigina. *J Neurol* 2002; 249:1417-22.
28. Vallada Jr HP, Barbosa NR. Farmacogenética. Implicações no tratamento com drogas antiepilépticas e interações medicamentosas. In: Yacubian EMT (ed). *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. São Paulo: Lemos Editorial; 2004: 47.
29. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K, Rantala H, Vainionpää L, Mustonen K, Äärimala T, Alen R, Aine M, Byring R, Hirvasniemi A, Nuutila A, Walden T, Ritane-Mohammed U, Karttunen-Lewaandowski P, Pohjola L, Kaksonen S, Jurvelin P, Granström M. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002; 43(7): 748-56.
30. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29; 147-54.
31. Yacubian EMT. Farmacocinética das drogas antiepilépticas. In: Yacubian EMT (ed). *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. São Paulo: Lemos Editorial; 2004:33.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS

ELZA MÁRCIA T. YACUBIAN

RESUMO

Objetivos: Discutimos aspectos controversos para a prescrição de medicamentos genéricos no tratamento das epilepsias e problemas relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência. Drogas antiepilépticas (DAE) apresentam baixa solubilidade em água, apresentam cinética não linear e faixa terapêutica estreita, dados sugestivos da ocorrência de problemas relacionados à bioequivalência.

Métodos: Revisão da literatura.

Resultados e conclusões: Há mais informações sobre as DAE tradicionais (fenitoína, carbamazepina e valproato) e apenas uma comunicação em congresso foi encontrada sobre a substituição de uma nova DAE, a lamotrigina. O nível de evidência é fraco, baseado em séries de casos e opinião de especialistas, com exceção talvez da fenitoína para a qual há alguns estudos analíticos. Podemos permitir o uso de genéricos para o tratamento das epilepsias, desde que tenhamos em mente que este abrirá a possibilidade de substituições sucessivas de formulações durante o tratamento, o que pode representar até mesmo risco de morte.

Unitermos: Medicamentos genéricos; bioequivalência; biodisponibilidade; intercambialidade.

ABSTRACT

Generics in the treatment of epilepsy

Objective: We discuss some controversial aspects with prescription of generic drugs (GD) and the problems concerning bioequivalence in the treatment of epilepsy. Antiepileptic drugs (AED) are poorly soluble in water, have nonlinear kinetics and a narrow therapeutic range, implying that problems with bioequivalence are likely to occur. There are clearly advantages (cost saving) and disadvantages (loss of seizure control or drug toxicity) in prescribing generics anticonvulsants.

Methods: Review of literature.

Results and conclusion: The main information is about classical AED (phenytoin, carbamazepine and valproate). Regarding the new AED we found only one poster presentation related to lamotrigine substitution. The level of evidence is, generally, weak, based on case-series and expert opinion without explicit critical appraisal (except in phenytoin with level of evidence moderate, based on some analytical studies). We may allow the use of generics for epilepsy treatment. However, this opens the possibility of successive substitutions of different formulations which may be even life threaten.

Key words: Generics; bioequivalence; bioavailability; interchangeability.

Medicamento *genérico* é aquele similar a um produto *de referência, inovador ou de marca*, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade e designado pela denominação científica da droga. O medicamento de referência contém a entidade química (fármaco) desenvolvida e investigada originalmente pelo laboratório fabricante que é o responsável pelos ensaios pré-clínicos e clínicos nos quais foram demonstradas a eficácia e a segurança para as indicações clínicas e as condições de uso autorizadas. Para aceitação de um medicamento como genérico, as autoridades regulatórias de saúde exigem a comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade e a comprovação de sua bioequivalência com o produto de referência.

Bioequivalência consiste na demonstração de que os parâmetros farmacocinéticos do medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência estão contidos no intervalo de confiança de 90% (IC90%) dentro do limite de 80% a 125%. A bioequivalência, na grande maioria dos casos, particularmente para o tratamento de afecções agudas, assegura que o medicamento genérico é *equivalente terapêutico* ao medicamento de referência, ou seja, apresenta a mesma eficácia clínica e a mesma segurança em relação ao mesmo. A bioequivalência certifica que ambos apresentam a mesma *biodisponibilidade*, definida como a quantidade e a velocidade na qual o princípio ativo é absorvido a partir da forma farmacêutica e se torna disponível no sítio de ação¹⁵. Produtos que tenham a sua bioequivalência e biodisponibilidade comprovadas devem ser considerados intercambiáveis. A *intercambialidade* é a propriedade que garante ao paciente qualidade, euficácia e segurança quando da substituição do medicamento de referência por outro medicamento bioequivalente a ele, considerado *equivalente terapêutico*^{15, 18}.

Na prática clínica, uma das questões mais importantes e discutidas objetivando a minimização de custos é a da substituição das formulações farmacêuticas. Esta questão é particularmente importante no tratamento de doenças crônicas e graves como a epilepsia^{3,11,21}. A modiulação das formulações pode ser perigosa para os pacientes com distúrbios sérios como a epilepsia? Tal substituição poderia comprometer a segurança e/ou a eficácia do tratamento? Há necessidade

de monitorizarão quando a mudança das formulações é, de fato, realizada?

Em uma extensa análise da literatura, Dios et al.⁸ constataram que a maioria dos trabalhos publicados sobre a substituição de medicamentos antiepilépticos é composta por descrições de casos clínicos ou séries de casos descritos por terem apresentado eventos adversos ou descompensação clínica representada pelo aumento de crises epiléticas no momento da substituição. Atualmente, são poucos os estudos controlados, e as evidências disponíveis são baseadas principalmente na opinião de especialistas.

No entanto, há evidências da ocorrência de problemas quando da mudança de formulações farmacêuticas em epilepsia. Em uma pesquisa envolvendo 251 pacientes que tiveram suas medicações antiepilépticas substituídas por genéricos, Crawford et al.⁵ referiram que 10,8% deles apresentaram um problema conûrmado atribuível à mudança e 9,9%, um problema não conûrmado. Estes autores sugeriram que os efeitos negativos da prescrição de um genérico pareceram sobrepujar a economia relativa aos custos⁵.

As drogas antiepilépticas (DAE) tradicionais apresentam características que dificultam a sua substituição, representadas pelo *índice terapêutico estreito, pouca solubilidade em água e cinética não linear*.

Para a compreensão do que significa índice terapêutico estreito é necessária a introdução do conceito de índice terapêutico. Índice terapêutico (IT) é a razão da concentração da droga efetiva para 50% dos indivíduos (ED50) e a concentração tóxica para 50% destes (TD50). Portanto, $IT = ED50/TD50$. Algumas DAE apresentam uma faixa estreita na qual as crises são controladas sem toxicidade. A “faixa terapêutica” de uma DAE é uma tentativa de transferir o conceito experimental de IT para a clínica. Sua utilização na prática clínica é limitada e pode ser errônea em pacientes individuais. Muitos podem tolerar e necessitar concentrações séricas acima da faixa terapêutica usual, enquanto outros alcançarão o controle das crises ou apresentarão eventos adversos em concentrações menores aos seus limites inferiores. Uma droga é considerada como de índice ou faixa terapêutica estreita quando a relação entre a concentração tóxica mais baixa, na qual comumente ocorre toxicidade clínica, e a concentração que provê efeito terapêutico é d” 2. Exemplos dessas drogas são a fenitoína

[IT=concentração tóxica mínima (20 mg/L)/concentração efetiva (10 mg/L) = 2]; a carbamazepina [IT=concentração tóxica mínima (8 mg/L)/concentração efetiva (4 mg/L) = 2] e o valproato [IT=concentração tóxica mínima (100 mg/L)/concentração efetiva (50 mg/L) = 2].

Para uma droga com IT estreito e/ou metabolismo saturável, seria mais apropriado exigir limites de bioequivalência mais estreitos. A fenitoína é uma droga com problemas terapêuticos potenciais decorrentes de variações na sua biodisponibilidade por sua baixa solubilidade em água, por seu metabolismo saturável e por apresentar IT estreito. Tais problemas foram revelados em 1968, quando, na Austrália, ocorreu um surto de intoxicação por fenitoína na ocasião da troca do excipiente sulfato de cálcio por lactose na formulação de referência. Como consequência, houve aumento substancial na biodisponibilidade e da concentração sérica de fenitoína de até 80% a 100%, de tal forma que 51 pacientes apresentaram ataxia, diplopia e vômitos com concentrações séricas de fenitoína acima de 20 mg/L. Com a restituição do excipiente original, houve remissão completa dos sintomas¹⁶.

As diferentes formulações de fenitoína diferem com relação a vários fatores: forma do sal (sal sódico ou ácido livre), forma (comprimido, cápsula, suspensão), conteúdo de fenitoína, tamanho e forma das partículas, outras características da formulação (aglutinantes, excipientes, lubrificantes), tempo de desintegração e taxa de dissolução, entre outros. Todas essas características afetam a biodisponibilidade das formulações da fenitoína e deveriam ser consideradas a cada troca de uma formulação por outra^{4,7,19}.

A carbamazepina é também insolúvel em água, tem faixa terapêutica estreita e cinética parcialmente não linear enquanto o valproato parece ser mais facilmente passível de substituição, pois é solúvel em água e não satura suas vias metabólicas. Contudo, valproato tem IT estreito. Há um relato incidental de recorrência de crises após a substituição de Depakene® por uma formulação genérica de ácido valpróico¹³. Entretanto, não foram verificadas diferenças na biodisponibilidade ou no controle de crises epilêpticas entre ácido valpróico de referência e uma formulação genérica em 64 pacientes com retardo mental¹⁷. Sherwood et al.¹⁴ relataram um aumento no número de eventos adversos gastrointestinais após troca para uma formulação

genérica de ácido valpróico em um único relato de caso.

A demonstração de bioequivalência pelas medicações antiepilêpticas não significa que elas sejam intercambiáveis. Um exemplo foi o que ocorreu com duas formulações de fenitoína que haviam se mostrado bioequivalentes em indivíduos saudáveis, em jejum. Quando a mesma dose da medicação (100 mg) foi ingerida após uma refeição rica em gorduras, houve diferença de 13% na biodisponibilidade de uma em relação à outra. Ainda, em decorrência da sua cinética não linear, foi estimada que tal diferença de 13% na biodisponibilidade acarretou redução de 37% nas concentrações plasmáticas, com queda dos níveis de fenitoína abaixo do “limite terapêutico” em 46% dos pacientes²⁰. Da mesma forma Mayer et al.¹² demonstraram diferenças significativas com duas formulações de carbamazepina administradas a 13 pacientes. Embora bioequivalentes em termos farmacocinéticos, 8 deles apresentaram eventos adversos como tonturas, náuseas, ataxia, diplopia e nistagmo após troca das formulações.

As novas DAE não apresentam o “perùl de risco” dos fármacos afetados por problemas de biodisponibilidade: insolubilidade em água, IT estreito e cinética não linear. Lamotrigina, vigabatrina, gabapentina e topiramato não apresentam IT estreito. Entretanto, as relações entre as concentrações plasmáticas e os efeitos clínicos das DAE ainda não foram completamente estabelecidas. A cinética das últimas é linear (com exceção da gabapentina, que satura as enzimas responsáveis por sua absorção) e há boa absorção oral.

No último Congresso Europeu de Epilepsia, realizado em Helsinque, foram mostrados os resultados de um estudo farmacocinético de lamotrigina realizado na Dinamarca e que envolveu seis pacientes, nos quais foi possível a comparação dos padrões farmacocinéticos de formulações de lamotrigina de referência e de várias formulações genéricas⁶. Eram indivíduos que referiam problemas quando havia a substituição de formulações ou cujos médicos suspeitavam de sua existência representados por intoxicação ou falta de eúccacia, ou seja, ocorrência de crises epilêpticas. Nestes seis pacientes foram verificados os perùs diários com dosagens de níveis séricos de lamotrigina em amostras coletadas a cada 3 ou 4 horas durante 24 horas o que permitiu a avaliação dos parâmetros: $C_{máx}$, $C_{mín}$, $C_{máx}/$

min e Cx. Um dos casos estudados foi o de um paciente de 25 anos de idade com comprometimento neurológico e epilepsia com crises focais e generalizadas e que fazia uso de lamotrigina na dose de 500 mg/dia em monoterapia. Queixava-se que, após a substituição da formulação de referência por uma formulação genérica, passou a apresentar maior instabilidade na marcha e quedas repetidas tendo apresentado fratura de crânio e hematoma extradural conseqüentes a uma delas. A suspeita clínica foi de ataxia decorrente da preparação com maior biodisponibilidade. Estudos farmacocinéticos da formulação de referência e da mesma formulação genérica anteriormente administrada com controle de níveis séricos após duas semanas mostraram que a formulação genérica apresentou biodisponibilidade significativamente mais elevada. O diagnóstico clínico final foi de ataxia induzida pela formulação genérica⁶. É importante ressaltar que, naquele país, em decorrência da demonstração das conseqüências graves de substituição das DAE, as autoridades governamentais aceitaram novos limites de bioequivalência para DAE (90 a 111%).

A American Academy of Neurology¹ recomenda que não se deve substituir medicações a menos que seja “cl clinicamente necessário” e aconselha controle rigoroso dos níveis plasmáticos e da evolução clínica enquanto acontece a substituição enquanto a Epilepsy Foundation of America⁹ sustenta que o indivíduo e o seu médico devem ser notificados a fornecer seu consentimento antes da substituição da medicação, seja aquela de um produto de referência por um genérico, ou de um genérico por outro genérico. O Food and Drug Administration norte-americano encoraja os médicos e as pessoas com epilepsia a relatarem as crises epilépticas que ocorram com a substituição de formulações de determinado produto.

Como exposto, na substituição de medicamentos de referência por genéricos pode ocorrer recorrência de crises epilépticas por redução dos níveis séricos terapêuticos ou toxicidade ou pelo aumento destes. Ambos podem aumentar significativamente os custos e as conseqüências dessa atitude terapêutica¹¹. Assim, embora os custos de medicações similares ou genéricas sejam inferiores aos do medicamento de referência, pois os fabricantes se eximem de custos referentes aos estudos de investigação e aos registros iniciais em análise de custos de substituição de carba-

mazepina de referência por carbamazepina genérica, Argumosa e Herranz² demonstraram que a economia inicial ao sistema de saúde da Espanha seria suplantada em muito pelos custos secundários da troca do medicamento, seja por ineficácia (recidiva de crises) ou tolerabilidade (eventos adversos). A ocorrência de uma única crise epiléptica em um indivíduo com crises controladas pode acarretar efeitos devastadores, como acidentes automobilísticos, perda do emprego, lesões físicas e até mesmo morte. O médico deve estar sempre ciente das mudanças na prescrição, e os farmacêuticos sempre alertas quando elas de fato ocorrem. Ainda mais importante, o paciente deve ser educado quanto aos princípios que regem a produção, a comercialização e os aspectos farmacocinéticos das diferentes formulações das DAE.

O paciente com epilepsia pode receber uma formulação genérica para tratamento das crises. Deve-se lembrar sempre que os medicamentos genéricos são bioequivalentes ao medicamento de referência, não significando que os medicamentos genéricos sejam bioequivalentes entre si. Ainda mais, esse processo abre a perspectiva para que *a sua medicação seja repetidamente alterada de uma formulação similar ou genérica para outra*, pois as farmácias podem receber medicamentos de vários produtores. Por um, durante a admissão em um hospital, outra formulação diferente pode ainda ser utilizada. Por essas razões, deve-se reconhecer que iniciar a terapêutica com uma formulação similar ou genérica muito provavelmente levará à substituição por um ou mais similares ou genéricos de fabricantes diferentes em algum momento do futuro com conseqüências de ineficácia ou surgimento de eventos adversos¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Neurology. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990; 40: 1641-3.
2. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico e económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 45-9.
3. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000; 40 (11): 1641-3.
4. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gaspany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-6.

5. Crawford P, Hall WW, Chapell B et al. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure* 1996; 5 (10): 1-5.
6. Dahl M, Wolf P. Comparative daily profiles of various lamotrigine preparations. Abstracts from the 7th European Congress on Epileptology. International League Against Epilepsy. Helsinki, 2-6 Julho de 2006; 128p.
7. Davit BM, Singh GJP, Conner DP. Effect of food on absorption of dilantin kapseals and mylan extended phenytoin sodium capsules [letter]. *Neurology* 2002; 58: 666.
8. Dios JG, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 676-83.
9. Epilepsy Foundation of America. Statement on substitution of generic antiepileptic drugs. Disponível em: www.epilepsyfoundation.org/advocacy/care/genedrev.cfm.
10. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 37-43.
11. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs* 2004; 18 (10): 617-28.
12. Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Drug Invest* 1999; 18 (1): 17-26.
13. MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987; 37: 1885.
14. Sherwood BE, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (3): 114.
15. Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Gerência de Medicamentos Genéricos-Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
16. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM et al. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *BMJ* 1970; 4: 271-3.
17. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997; 35(6):468-72.
18. Valente V. Intercambialidade de medicamentos. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genéricos_referência.pdf. Acesso em abril de 2004.
19. Wiberg CC, Leppik IE, Perron R, Cloyd JC, Schwid SR, Gross RA, Link JW, Griggs RC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2005; 64: 1485-6.
20. Wilder BJ, Leppik I, Hietpsa TK et al. Effect of food on absorption of Dilantin Kapseals and Mylan extended phenytoin sodium capsules. *Neurology* 2001; 57: 582-9.
21. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 995-8.

LOCALIZACIÓN DE LA ZONA EPILEPTÓGENA

SILVIA KOCHEN

Establecer el diagnóstico de la zona epileptógena (ZE) resulta primordial, en especial en los candidatos a cirugía de la epilepsia. Si bien actualmente lo más habitual es, en estos casos, la utilización de electrodos invasivos, este procedimiento implica un potencial aumento de la morbimortalidad y un importante costo adicional. Uno de los desafíos que se nos presenta en la actualidad es determinar la ZE con métodos no cruentos. En especial en los casos de epilepsia refractaria en los que no existe óptima correlación en las descargas interictales, ictales y la neuroimagen por los métodos convencionales.

Utilizando la información obtenida a través del EEG de superficie, se puede establecer la localización de fuentes, a través del problema inverso, es decir la estimación de los parámetros de las fuentes de actividad neuronal (extensión, orientación, intensidad) particularmente el modelo de dipolos. Los alumnos estarán en condiciones de reconocer la actividad epiléptica interictal e ictal y podrán utilizar algunos de los algoritmos disponibles para establecer la probable localización de la ZE.

RESUMO

Introdução: O teste de Wada é utilizado como parte da avaliação pré-cirúrgica para a determinação do hemisfério dominante para a linguagem e para a avaliação das funções de memória em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

Materiais e métodos: Descrição da técnica e apresentação do nosso protocolo utilizado durante a testagem.

Unitermos: Teste de Wada, Injeção de amital intracarotídea, memória, linguagem.

ABSTRACT

Introduction: Wada test is part of pre surgical evaluation for dominant language hemisphere and memory functions in temporal lobe epilepsy.

Methods: Our methodology description.

Key words: Wada test, Intracarotid amytal injection, memory, language.

INTRODUÇÃO

Anestesia hemisférica para localizar as funções de linguagem foi pela primeira vez realizada por W James Gardner em 1941 (1) em pacientes que seriam submetidos à neurocirurgia e com dominância manual esquerda.

A injeção de amobarbital sódico por via carotídea foi mais tarde introduzida por Juhn Wada, em 1948, para localizar as funções de linguagem antes de se realizar o procedimento cirúrgico em pacientes com epilepsia refratária. Desde a década de 50, a importância das estruturas mesiais do lobo temporal para as funções de memória foi demonstrada através dos casos que apresentavam lesão bitemporal. Muitos pacientes, submetidos a cirurgia apresentavam como seqüela após a ressecção temporal unilateral intenso comprometimento das funções de memória recente. A presença de lesão no hipocampo contralateral era a hipótese para explicar as alterações de memória, dados estes confirmados posteriormente pelos achados de necrópsia. Concluiu-se então que nestes pacientes a função hipocampal do

lobo temporal contralateral a cirurgia era insuficiente para as funções de memória recente.

Em 1962, Brenda Milner (7) introduziu um método para identificar possíveis déficits de memória antes da realização do tratamento cirúrgico para epilepsia do lobo temporal. Modificando o teste de Wada (11) e apresentando material para ser memorizado durante o período de anestesia hemisférica começou-se então a obter dados objetivos que eram usados para estimar a possibilidade de amnésia no pós-operatório.

Desde então o teste de Wada tem sido amplamente usado para a lateralização da linguagem e para a determinação das funções de memória em pacientes candidatos a cirurgia de epilepsia (5,8).

INDICAÇÕES

1) LATERALIZAÇÃO DA LINGUAGEM

Quando se decide o lado da ressecção, determinar o lado dominante para a linguagem pode ser crucial para a extensão da ressecção, nos casos de cirurgia temporal e extratemporal.

2) ESTUDO DA MEMÓRIA RECENTE

A testagem da memória é usada para avaliar o risco de declínio da memória recente após a cirurgia do lobo temporal.

3) LATERALIZAÇÃO DA ZONA EPILEPTOGENICA

A assimetria da memória é um dado a mais para confirmar o lado do início ictal nos casos de epilepsia temporal. A lateralização da linguagem não tem este mesmo, entretanto, o encontro de linguagem atípica em um paciente que tenha dominância manual direita, aumenta a chance da área epileptogênica estar no hemisfério esquerdo. Valorizar e interpretar de forma correta alguns dos sinais durante a crise epilética, como a fala ictal e a disfasia pós-ictal é outra forma indireta pela qual o teste de Wada pode contribuir para a lateralização da zona epileptogênica. Estes dados podem ser pequenas pistas e contribuir para lateralizar a zona epileptogênica.

METODOLOGIA

Antes do teste, uma explicação detalhada deve ser dada ao paciente para evitar ansiedade ou mesmo pânico que irão interferir na performance do teste. Para o paciente tornar-se familiarizado e ainda para construir uma linha de base que será utilizada para a comparação entre os escores obtidos com a testagem de cada hemisfério é bastante útil a realização de uma sessão de simulação do teste, "pré-Wada", usando itens diferentes daqueles que serão apresentados no momento do teste.

O amobarbital sódico é um anestésico de ação curta que produz temporariamente paralisia da função cerebral quando injetado por via arterial. A dose é variável entre os diversos serviços. Mais freqüentemente injeta-se 125 mg, mas pode variar de 60 a 200mg. Doses mais baixas não produzem adequada hemiplegia ou afasia global, enquanto doses muito altas podem provocar um período de confusão transitória e assim impossibilitar a testagem.

Mais recentemente, a injeção intracarotídea de propofol (6,10) ou de etomidato (2) mostra resultados semelhantes. O etomidato tem a vantagem de ser mantido com bomba de infusão durante a testagem, sendo possível o controle da dose para a permanência de hemiplegia.

Imediatamente após a injeção a força é avaliada para verificar a hemiplegia que é o sinal indicador de que a injeção foi suficiente para provocar inativação das funções neurológicas do hemisfério

injetado. As funções de linguagem e memória são testadas enquanto o paciente demonstra hemiplegia ou hemiparesia até grau de força 3/5. A memória para os itens que foram demonstrados nesta condição é restada após a injeção com a força e a linguagem tendo retornado ao normal.

O tempo de apresentação entre os estímulos é variável entre os diversos serviços. A hemiparesia é avaliada pedindo ao paciente para fazer força, apertar a mão contralateral a injeção e avaliando a perda da força dos músculos anti-gravitacionais do braço.

Uma variedade de estímulos podem ser usados incluindo desenhos de objetos (Figura 1), objetos reais, desenhos geométricos (Figura 2), palavras ou sentenças ou fotografias. O total de números de itens também é variável.

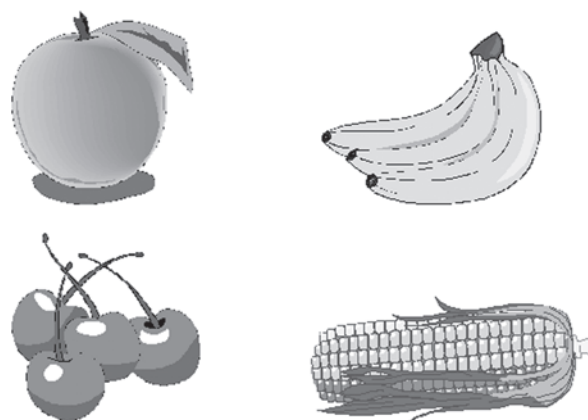


Figura 1. Objetos apresentados durante a realização do teste.

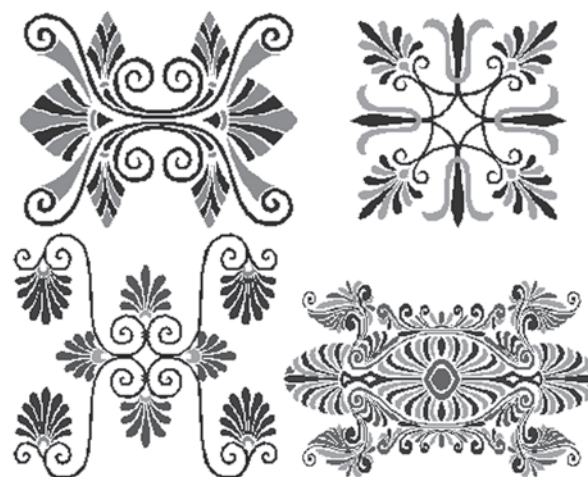


Figura 2. Desenhos geométricos apresentados durante a realização do teste.

PROTÓCOLO

Nosso protocolo envolve a apresentação de 4 grupos com 4 itens cada grupo. Cada grupo contém uma palavra escrita, um desenho, um desenho com formas geométricas e um objeto real.

Imediatamente após a injeção observa-se hemiplegia contralateral, desvio do olhar conjugado e alentecimento eletroencefalográfico ipsilateral. Uma vez documentada a hemiplegia, uma pergunta é feita para verificar o grau de atenção e documentar a afasia se estivermos testando o hemisfério dominante e então cada item é apresentado ao mesmo tempo verificando-se o grau de atenção e os diversos componentes da linguagem: fala espontânea, repetição, leitura e compreensão verificada através de comandos simples para execução de tarefa não verbal. A força é testada a intervalos regulares após a apresentação de cada grupo de 4 itens, assim como a compreensão e em seguida novo grupo de itens é apresentado até o final de toda a seqüência. O tempo é cronometrado e considera-se para a testagem da memória apenas os itens que foram apresentados com força grau zero/5 até no máximo força grau 3/5.

Após o término da apresentação que na média dura 2 minutos e meio a 3 minutos segue-se um período até completar 10 minutos da injeção durante o qual confirma-se o retorno à linha de base das funções neurológicas. Em seguida inicia-se a testagem. Aproximadamente 30 minutos após a primeira injeção é feita a testagem do outro hemisfério.

TESTAGEM

Linguagem - vários métodos são usados para testar a linguagem, usando alguns ou todos dos componentes de linguagem como fala espontânea, fala automática, compreensão, a nomeação, a repetição e a leitura. Alguns serviços usam poucas variáveis, a nomeação é a mais usada, embora a perda da capacidade de repetição e erros parafásicos são os mais sensíveis para determinar leves déficits de linguagem. Erros de repetição e erros parafásicos são também os que persistem maior tempo. Somente devem ser considerados os testes aplicados durante a alteração da função motora e enquanto houver alentecimento no EEG.

Memória - Primeiro pergunta-se ao paciente o que foi mostrado tentando uma evocação espontânea. Após a evocação espontânea inicia-

se a testagem através de múltipla escolha para os itens que ele não conseguiu evocar espontaneamente. Quatro itens da mesma categoria são mostrados para que o paciente reconheça um dentre os 4. O índice de acertos é então calculado levando-se em consideração os acertos da linha de base. Compara-se também o índice de acertos entre um hemisfério e outro. O paciente com índice de acerto de 67% ou mais é considerado como tendo passado no teste e com índice de 67% ou menos como tendo falhado neste teste (4).

Se os 2 hemisférios tiveram uma performance ruim, pode-se considerar como assimetria de memória quando um dos lados fez escores 20% mais baixo do que o outro. Os dois lados são considerados ruins e sem assimetria quando os obtiveram performance menor do 50% e nenhum tendo índice 20% mais baixo do que o outro.

A presença de afasia após a injeção do amobarbital sódico no hemisfério dominante é um fator que pode limitar muito a performance do paciente. Para compensar este efeito deve-se apresentar estímulos utilizando múltiplas abordagens em termos de memória, por exemplo, objetos reais, com eles pode-se utilizar a memória verbal, visual e tátil.

INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Linguagem - o princípio é se um hemisfério é anestesiado, suas funções são "perdidas" durante a anestesia. Se este for o lado da linguagem, as funções de linguagem estarão ausentes. Ao contrário, se não houver nenhuma função de linguagem, então não haverá nenhum distúrbio.

Para a representação bilateral da linguagem não existe um conceito preciso e uniforme entre os centros que fazem o teste do amital sódico para definir o que é representação da linguagem bilateral. Existem 2 subgrupos de pacientes com representação de linguagem bilateral. O primeiro pode ser chamado bilateral dependente, cada hemisfério parece depender um do outro para suportar a linguagem. Estes pacientes mostram afasia após cada injeção. O segundo grupo pode ser chamado de bilateral autônomo porque cada hemisfério parece ser capaz de suportar as funções de linguagem de forma de forma independente do lado oposto. Estes pacientes continuam a falar imediatamente após a injeção. Há autores que dividem tais pacientes em bilateral simétrico e bilateral assimétrico (4,9).

Memória - quando se faz a injeção ipsilateral ao foco epileptogênico estamos avaliando a função de memória do hipocampo contralateral, não lesado, e este dado é usado para determinar o que se chama de reserva funcional de memória associada ao lobo temporal remanescente.

Quando avaliamos a memória do lado a ser ressecado, neste momento avaliamos quais as possíveis perdas relacionadas a ressecção isto é chamado suficiência funcional. Quanto maior as funções do lado a ser ressecado, maior a possibilidade de perda com a cirurgia. Com a injeção bilateral avalia-se portanto a reserva funcional e a suficiência funcional.

Pacientes que demonstrem boa performance com a injeção ipsilateral e menor com a injeção contralateral é o ideal candidato a cirurgia. Para pacientes com escores simétricos bilateralmente deve-se esperar haver declínio com a cirurgia. Se a performance obtida foi boa bilateralmente então o declínio é avaliado verificando-se a suficiência funcional, pois se tecido funcional é incluído na ressecção haverá menos hipocampo funcional para fazer novas aquisições. Se a performance for ruim bilateralmente, então o declínio da memória pode ser estimado avaliando a função contralateral, reserva funcional, pois é o hipocampo remanescente o que sustentará a memória. Os pacientes considerados a ter maior risco de déficits de memória e pior prognóstico cirúrgico são aqueles que demonstram uma inversão dos dados, ou seja melhor performance do lado que será submetido a cirurgia.

Na prática o que se vê é que pacientes que não demonstram assimetria de memória tendo boa reserva funcional e boa suficiência funcional se submetidos a lobectomia temporal do hemisfério dominante são os terão declínio de memória.

A memória pode ajudar na lateralização nos casos em que há uma acentuada diminuição da performance de memória quando se faz a injeção contralateral ao lobo temporal que gera as crises. Este dado pode ser utilizado nos casos em que o EEG e a ressonância demonstrem fracos sinais de lateralização. Se houver assimetria de memória com o teste de Wada isto pode ser suficiente para a lateralização, podendo-se evitar uma avaliação invasiva, mas ao contrário se não houver assimetria, nestes casos a investigação adicional com eletrodos de profundidade está indicada.

Embora o prognóstico cirúrgico não seja um ponto considerado há quem faça tal correlação e

se considera que uma assimetria de 25 a 40% está associada com bom prognóstico cirúrgico.

ASPECTOS CONTROVERSOS

Ainda que largamente utilizado o teste de Wada não tem uniformidade entre os protocolos e a vantagem de um sobre o outro não é conhecida.

Os exemplos de tais diferenças incluem o método e a frequência de testagem dos sinais motores durante a anestesia, dose do amobarbital, velocidade de injeção, modo de injeção, se manual ou por bomba, testagem de ambos os hemisférios no mesmo dia ou em dias separados, lado que se faz a injeção primeiro.

Os métodos para a testagem da linguagem e a interpretação são variáveis entre os centros. Há aqueles que em um extremo utilizam todas as modalidades para a testagem e interpretação e aqueles que em outro extremo lateralizam somente pela parada da fala. Entre estes extremos há aqueles que usam várias medidas para avaliação, mas com forte ênfase na parada da fala.

Em relação a memória, as estruturas mediais são supridas pela circulação posterior que não é anestesiada. Entretanto, as estruturas mediais não necessariamente precisam ser globalmente afetadas pela administração do amobarbital e sim apenas desativadas do ponto de vista funcional. Um alentecimento significativo eletroencefalográfico foi obtido em estudos que registraram o EEG com eletrodos de profundidade durante o teste de Wada. Este efeito observado durante a injeção do amobarbital foi atribuído a deaferentação.

Várias técnicas empregando cateterização mais seletiva que restringe a administração da droga ao lobo temporal mesial tem sido desenvolvidas. Um dos métodos é avaliar o hipocampo posterior via artéria cerebral posterior e isto tem mostrado resultados válidos em termos de teste de memória sem a produção dos efeitos da afasia seguindo a injeção ao hemisfério dominante para a linguagem. Esta técnica entretanto é associada com alta mortalidade e geralmente evitada o máximo possível. Dois outros métodos via artéria cerebral anterior tem sido desenvolvidos com a administração da droga na artéria coroídea anterior que irriga o hipocampo anterior. Em uma das técnicas um balão é temporariamente usado para ocluir a artéria carótida interna distalmente a origem da artéria coroídea anterior e na outra a artéria coroídea é cateterizada diretamente. Estas

técnicas permitem a avaliação da função de memória verbal cujos resultados são relacionados a performance de memória verbal no período pós-operatório. Os dados obtidos até o momento não demonstraram relação significativa com a memória visual.

TÉCNICAS NÃO INVASIVAS

Não há muitos métodos para a testagem da linguagem, mas devido ao fato do teste de Wada ser um método invasivo outras técnicas são pesquisadas. Vários estudos têm comparado a lateralização da linguagem por ressonância funcional e teste de Wada com resultados demonstrando boa correlação entre os dois testes (3). Os estudos demonstram também que quanto maior e diversificado os métodos para ativação da linguagem, maior a chance de se documentar pela ressonância magnética ativação das áreas de linguagem. Geração de palavras, leitura silenciosa, nomeação, fluência semântica, ouvir estórias são alguns dos testes realizados durante a ressonância funcional. As tarefas para a ativação de linguagem envolvem múltiplos aspectos da função de linguagem como os processos sensoriais passivos, a compreensão, a programação motora, e os processos semânticos. A tarefa de fluência semântica foi a tarefa de maior grau de correlação e foi a mais eficiente em ativação das áreas, embora áreas extensas como o opérculo frontal, áreas frontais inferior e média, córtex pré-motor, giro de cíngulo e área motora suplementar são ativadas. As áreas que apresentaram maior reprodutibilidade foram as do córtex pré-motor, (parte posterior do giro frontal médio e sulco pré-central adjacente) o córtex pré-frontal dorsolateral, sulco frontal inferior e parte anterior da insula. Ativação de áreas mais posteriores, região têmporo-parietal raramente são encontradas.

Entretanto, em termos práticos, muitas vezes há dificuldade de interpretação e confiabilidade no método.

Os estudos atuais correlacionam a análise da estrutura com a dos testes funcionais e embora nem sempre a relação entre estrutura e função seja direta. A capacidade funcional não pode ser inferida baseada apenas na informação sobre a morfologia e alterações anatômicas.

Ainda que se procure métodos alternativos, não invasivos, como a ressonância funcional ou FDG-PET, em termos de memória, as funções obtidas serão com a contribuição dos dois hemisférios, embora um método invasivo para a testagem da memória, o teste de Wada é o único método que se pode realizar com a inativação de um dos lados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gardner WJ. Injection of procaine into the brain to locate speech area in left-handed persons. *Arch Neurol Psychiatry* 1941,46:1035-1038.
2. Jones-Gotman M, Sziklas V, Djordjevic J, Dubeau F, Gotman J, Angle M, Tampieri D, Olivier A, Andermann F. Etomidate speech and memory test (eSAM): a new drug and improved intracarotid procedure. *Neurology*. 2005, 65(11):1723-1729.
3. Lehéricy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Pannier LH, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000,54:1625-1633.
4. Loring DW, Meador KJ, Lee GP, King DW. Amobarbital effects and lateralized brain function. *The Wada test*. New York, Springer-Verlag. 1992.
5. McGlone J, MacDonald BH. Reliability of sodium amobarbital test for memory. *J Epilepsy* 1989,2:31-39.
6. Mikuni N, Takayama M, Satow T, Yamada S, Hayashi N, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miyamoto S, Hashimoto N. Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada test. *Neurology*. 2005;65(11):1813-1816.
7. Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962,87:224-226.
8. Rausch R, Babb TL, Engel J Jr, Grandall PH. Memory following intracarotid amobarbital injection contralateral to hippocampal damage. *Arch Neurol* 1989,46:783-788.
9. Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Gotman MJ. Intraarterial amobarbital procedures. In: *Surgical treatment of the epilepsies*. Engel Jr. J, ed. 3rd edition, Raven Press, New York. 1999.
10. Takayama M, Miyamoto S, Ikeda A, Mikuni N, Takahashi JB, Usui K, Satow T, Yamamoto J, Matsushashi M, Matsumoto R, Nagamine T, Shibasaki H, Hashimoto N. Intracarotid propofol test for speech and memory dominance in man. *Neurology*. 2004 10;63(3):510-515.
11. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 1960,17:266-282.

1) INTRODUÇÃO

Podemos dividir a história da cirurgia de epilepsia em vários períodos, onde o determinante de cada um destes períodos foi a introdução de determinado conhecimento humano no auxílio do diagnóstico e do tratamento desta entidade.

Embora tenhamos indícios históricos desde a idade antiga, na civilização egípcia, do tratamento cirúrgico da epilepsia, podemos considerar como o marco histórico inicial da cirurgia contemporânea, o primeiro relato na literatura de uma cirurgia de epilepsia, feito por Sir Victor Horsley, em 1886, na Inglaterra (1).

A indicação da cirurgia de epilepsia num primeiro período, era baseada em conhecimentos anatômicos da época, que permitiam que pudéssemos, através da análise da história e da semiologia das crises, indicar o local a ser operado. Esta fase da cirurgia de epilepsia foi denominado período "localizacionista", onde tivemos grandes nomes como Paul Broca, o casal Vogt, Fedor Krause e outros. Em 1930, Hans Berger inventa o eletroencefalograma. Herbert Jasper, em 1936, introduz este conhecimento no tratamento cirúrgico da epilepsia, associando-se a Wilder Penfield no Instituto Neurológico de Montreal para realização de cirurgias de epilepsia com o auxílio da eletrocorticografia intra-operatória. Foi assim inaugurado, o período da utilização dos conhecimentos de eletrofisiologia na cirurgia de epilepsia, acrescentando elementos tanto para o diagnóstico como para a determinação da área epileptogênica a ser ressecada.

Os estudos na área de neuropsicologia feitos por Wada e Brenda Milner no Instituto Neurológico de Montreal, nas décadas de 50 e 60, repre-

sentaram também um avanço importante na cirurgia de epilepsia.

Dr. Juhn Wada introduziu o teste de Wada, na tentativa da determinação, no pré-operatório, da dominância cerebral para a linguagem(2). Brenda Milner, não só lançou a base dos testes neuropsicológicos que hoje aplicamos em nossos pacientes, como ampliou o uso do teste de amobarbital sódico (Wada teste) no sentido de determinar a reserva funcional de memória do paciente a ser submetido a cirurgia de epilepsia (3,4). Estes conhecimentos iriam inaugurar uma nova etapa da cirurgia de epilepsia, onde as informações trazidas por estes testes, relativas às áreas funcionais da linguagem e memória, orientariam o tipo e a extensão das ressecções cirúrgicas.

O quarto período da evolução da cirurgia de epilepsia é caracterizado pelo advento da tomografia, seguido pela ressonância magnética e pelas imagens funcionais como PET, SPECT e outros. Este período, caracterizado pelo desenvolvimento das técnicas de imagem, iniciou-se na década de 70 e continua-se até os dias atuais. Talvez tenha sido este período o fator determinante pela expansão da cirurgia de epilepsia por todos os cantos do planeta. Portanto, neste contexto de desenvolvimento da imagem estrutural e funcional, associado aos conhecimentos da área de computação, que surge a neuronavegação, transformando-se numa ferramenta cada vez mais indispensável nas cirurgias de epilepsia. Este quinto período do desenvolvimento da cirurgia de epilepsia esta sendo caracterizado pelo uso das técnicas de computação gráfica, trazendo todo o desenvolvimento técnico da área de imagem para dentro do campo operatório, orientando o planejamento cirúrgico e guiando o cirurgião durante o ato operatório.

2) PRINCÍPIOS TÉCNICOS DA NEURONAVEGAÇÃO

A neuronavegação é baseada em imagens pré-operatórias, sendo portanto sujeita a um erro que as vezes pode inviabilizar o procedimento. Isto ocorre porque a imagem é adquirida de um encéfalo que permanece estático, sem mudança de posição, até a abertura do crânio e da dura mãe, com saída de líquido e acomodação/mudança da posição do encéfalo. A partir deste momento o cirurgião pode ser induzido ao erro, pois esta sendo guiado por uma imagem que já não corresponde à realidade. A mudança do posicionamento do encéfalo durante a cirurgia é chamado de "brain shift". Na prática cirúrgica porém, o que notamos é uma supervalorização deste problema, principalmente nas cirurgias próximos a linha média como a corticoamigdalohipocampectomia. Nas implantações de eletrodos profundos, onde discreta quantidade de líquido sai pelos orifícios de trefinação ("twist drill hole") o brain "shift" é mínimo.

A solução para este problema do brain shift será a utilização de imagens adquiridas em tempo real, com ressonâncias magnéticas intraoperatórias. O custo-benefício desta solução ainda é muito alto, sendo operacional apenas em alguns centros muito ricos. A outra solução para o problema do "brain shift" é a utilização de um "software" que usa a imagem em tempo real do ultra-som para corrigir as imagens de ressonância magnética pré-operatória. Embora esta solução tenha um custo menor, a sua eficácia é muitas vezes duvidosa.

3) APLICAÇÕES DA TÉCNICA DE NEURONAVEGAÇÃO NA CIRURGIA DE EPILEPSIA

IMPLANTAÇÃO DE ELETRODOS PROFUNDOS

O avanço das técnicas de imagem com a melhor visualização das estruturas mesiais do lobo temporal fez com que diminuísse a indicação de eletrodos profundos para resolver o problema de epilepsia bitemporal. Porém este mesmo avanço das técnicas de imagem fez com que o número de indicações para avaliação de epilepsia extratemporal aumentasse. Hoje, pequenas lesões profundas ou subcorticais, como as displasias e os distúrbios da migração neuronal, que no passado não eram visualizadas, com as ressonâncias de alto campo magnético são cada vez

mais observadas (Fig 3). Estes pacientes geralmente necessitam confirmar a natureza epileptogênica destas lesões, com a implantação de eletrodos profundos. A implantação destes eletrodos é guiado por neuronavegação, sendo esta uma de suas grandes indicações. A implantação dos eletrodos é um método percutâneo, sendo feito através de finas trefinações na pele e no crânio do paciente através de um "twist drill", com espessura suficiente para passar somente o eletrodo (Fig 2B). O ponto de entrada, o trajeto avascular e o alvo a ser alcançado pelo eletrodo é dado pelo neuronavegador (Fig 1). A colocação do eletrodo propriamente dito, posicionando-o paralelo a direção do trajeto indicado pelo neuronavegador e feito por um sistema "frameless" ou seja, sem halo estereotáxico, o que torna o procedimento mais rápido e confortável para o paciente (Fig 2A).

COLOCAÇÃO/REGISTRO DE PLACAS SUBDURAIAS

O estudo invasivo com a implantação de placas subdurais é de extrema utilidade em alguns casos selecionados de pacientes candidatos a cirurgia de epilepsia. O grande número de eletrodos sobre o córtex cerebral permite não só registrar o início e a propagação das crises como mapear as áreas eloqüentes do cérebro do paciente. Estas informações são registradas pelos diversos eletrodos da placa. Estes pontos no córtex do paciente podem ser armazenados no neuronavegador para servirem durante a cirurgia para guiar a ressecção cirúrgica após a retirada das placas. Este mapeamento funcional fica armazenado no neuronavegador podendo servir como importante referência para futuras reoperações que porventura se tornem necessárias.

PLANEJAMENTO CIRÚRGICO

Uma das principais utilidades da neuronavegação é possibilitar o planejamento antecipado da estratégia cirúrgica. Diante de uma imagem tridimensional do crânio do doente, com dados, obtidos graças à fusão de angiografia, tomografia, RM PET, SPECT e etc, temos condições de verificarmos a relação da área a ser ressecada com a vascularização ao seu redor, a anatomia superficial de giros e sulcos, a anatomia topográfica de estruturas profundas como tractos e gânglios da base. Com essas informações podemos planejar a nossa incisão de pele, a craniotomia, o ponto de entrada no córtex cerebral,

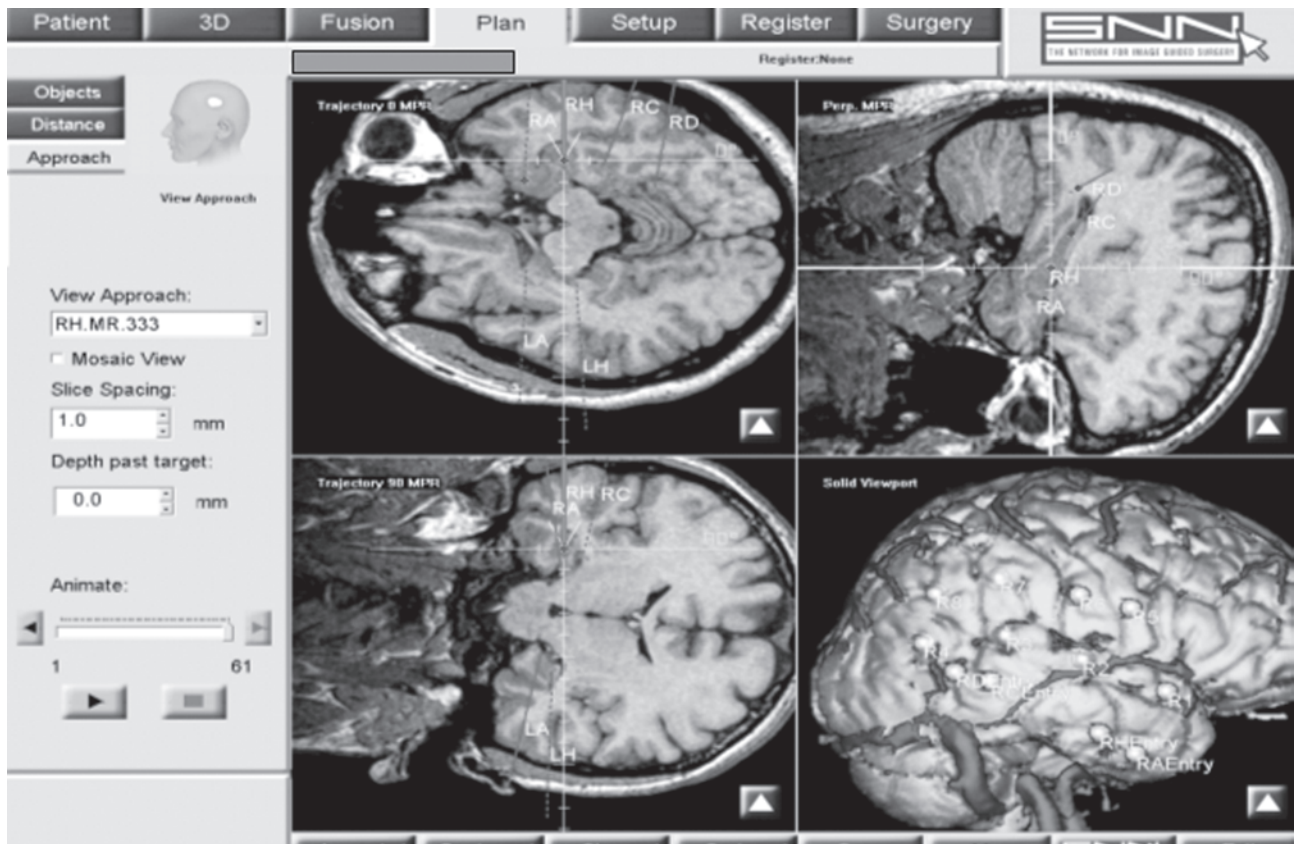


Figura 1. As imagens fundidas, bi e tridimensionais de Ressonância Magnética e da Angiorressonância (ou ressonância magnética com infusão de dose dupla de gadolínio) nos permitem visualizar a anatomia topográfica de giros e sulcos e a localização de vasos importantes, permitindo assim planejarmos os pontos de entrada, um trajeto avascular e o alvo para colocação de eletrodo de profundidade.

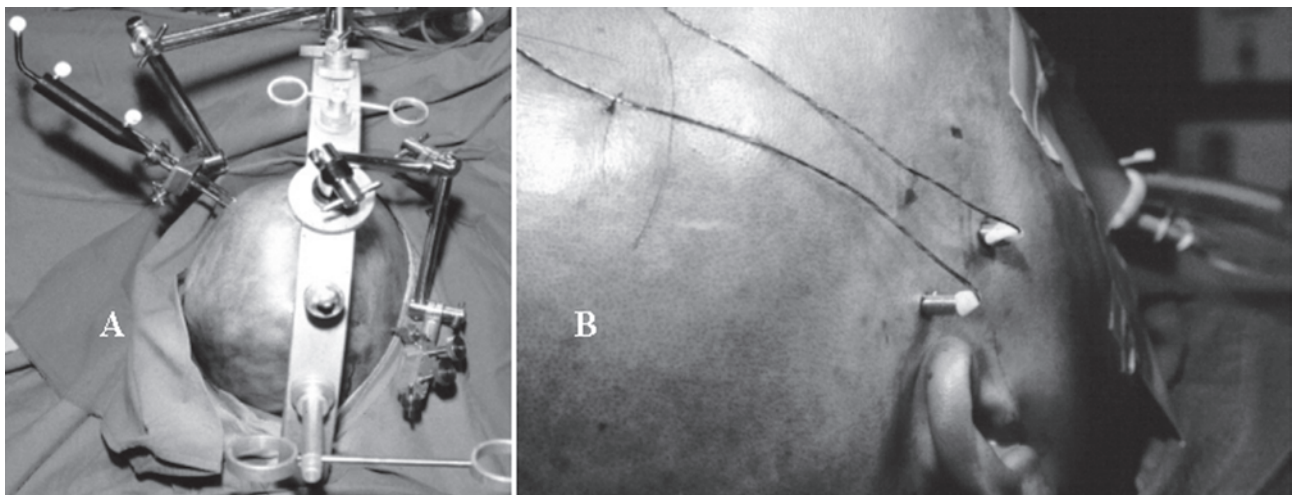


Figura 2. A. Sistema "Frameless" (sem halo estereotáxico) desenvolvido no Montreal Neurological Institute para colocação de eletrodo profundo guiado por neuronavegação. B) Posição final de um eletrodo profundo implantado por neuronavegador por método percutâneo através de um pequeno orifício de trefina ("twist drill burr hole").

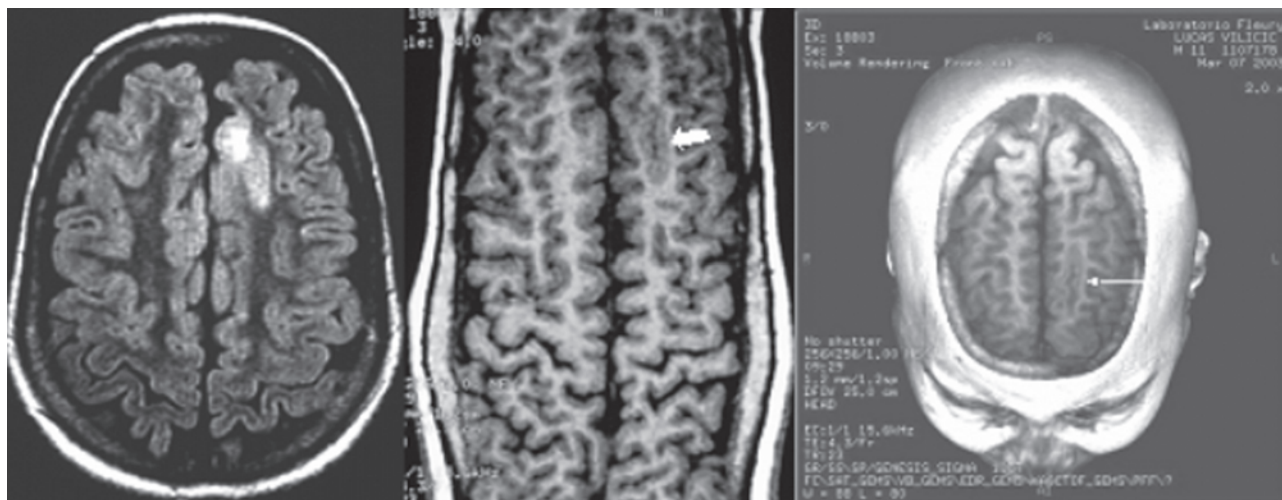


Figura 3. A Imagem de RM de 1,5 Teslas, mostrando lesão tipo displásica em giro frontal superior esquerdo. Na TC de crânio e na RM de menor campo magnético, esta lesão não foi visualiza

um trajeto avascular e não funcional para atingirmos a área a ser ressecada. Todas estas informações no pré-operatório coloca o cirurgião numa condição privilegiada durante o ato operatório, tornando-o mais rápido e preciso.

"INTERFACE" COM O MICROSCÓPIO E O INSTRUMENTAL CIRÚRGICO

Durante a cirurgia, podemos referenciar os instrumentais cirúrgicos, ou seja, podemos tornar os nossos instrumentos visíveis ao neuronavegador. Isto nos possibilita saber em tempo real a posição da ponta do nosso instrumento dentro cérebro do paciente e sua relação com todas as estruturas anatômicas importantes ao seu redor. Podemos referenciar por exemplo, um neuroendoscópio, que será guiado por imagens do neuronavegador.

Podemos ainda ter a interface entre as imagens do neuronavegador e do microscópio cirúrgico, tornando possível ao cirurgião ter na ocular do seu microscópio, todas as informações do neuronavegador.

OTIMIZAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO CORTICAL

A fusão de imagens estruturais da RM com imagens funcionais de RM ou PET nos possibilita atualmente, topografarmos estruturas funcionais importantes do córtex cerebral, como por exemplo, a área sensitivo-motora da mão, da língua e da fala. Estas informações guiam de forma precisa a estimulação cortical destas áreas durante a cirurgia, otimizando o procedimento, com um menor número de estimulações e com uma menor voltagem, tornando-o assim mais rápido e preciso.

RESSECÇÃO DE ÁREAS LESIONAIS INVISÍVEIS AO OLHO NU

O avanço das técnicas de imagem, principalmente a RM, fez com que lesões sutis, quase imperceptíveis muitas vezes a RM de um campo magnético menor, passassem a ser diagnosticadas (Fig. 3). Estas lesões, como por exemplo, pequenas displásicas, são muitas vezes invisíveis no campo operatório (Fig. 4). Nestes casos, a lesão da RM que vimos no negatoscópio não é visualizada no campo operatório. A interface entre esta lesão presente na RM e o olho do cirurgião é feito pelo neuronavegador que orienta o cirurgião na ressecção desta área. (Fig. 5)

LOCALIZAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA DE ÁREAS ELOQUENTES

O princípio básico da cirurgia de epilepsia que é o de evitar danos neurológicos adicionais aos pacientes, é garantido pela capacidade do cirurgião de permanecer ao largo das áreas eloqüentes, ou seja, que tenham função. Torna-se portanto, de máxima importância a relação das áreas eloqüentes com as áreas epileptogênica/lesional. O neuronavegador, através da fusão de imagens (PET scan, RM estrutural, RM funcional, tractografias, e etc..) pode nos indicar tridimensionalmente esta relação, de maneira rápida e precisa.

AUXÍLIO NA REALIZAÇÃO DE AMIGDALOHIPOCAMPECTOMIAS SELETIVAS

As ressecções seletivas do lobo temporal, das estruturas mesiais, preservando-se o neocórtex, podem ser tecnicamente facilitadas pela neuronavegação. A anatomia superficial de giros

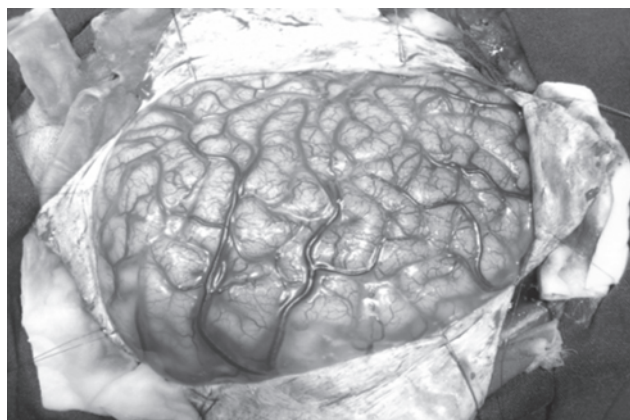


Figura 4. A lesão displásica frontal esquerda é invisível ao olho nu, durante a cirurgia.

e sulcos e a posição do corno temporal do ventrículo lateral, possibilitam uma abordagem rápida e direta das estruturas mesiais do lobo temporal, com uma pequena incisão de pele e uma pequena trefinação do osso temporal.

4) DISPONIBILIDADE DA TÉCNICA DE NEURONAVEGAÇÃO

O neuronavegador é um aparelho que, de acordo com os "softwares" que o acompanham, tem um custo aproximado entre 450 e 1,3 milhão de dólares. Este investimento foi feito no Brasil, por exemplo, em um pequeno número de centros privados. Para a difusão desta tecnologia, há, portanto uma barreira econômica. Existe também uma barreira cultural, pelo desconhecimento

adequado das indicações e limitações da técnica pela comunidade de especialistas de diferentes áreas cirúrgicas.

O número de neuronavegadores em funcionamento atualmente no mundo é de aproximadamente 3500 máquinas, 97% destas no hemisfério norte e concentrada nas regiões mais ricas do planeta. Com certeza em algumas esquinas isoladas de Nova York temos mais neuronavegadores que em toda a América Latina. A solução para este problema parece estar em andamento. A produção de neuronavegadores móveis, com a possibilidade de locação ao invés da compra do neuronavegador, disponibilizará em breve, á preço de mercado, a difusão desta técnica. Por sua vez, a barreira cultural será naturalmente vencida pelo acesso que os diferentes especialistas terão apartir da disponibilidade da técnica.

REFERÊNCIAS

1. Taylor DC. One hundred years of epilepsy: Sir Vitor Horsley contribution. In: Engel J. (ed.) Surgical treatment of epilepsies. New York, Raven Press, 1987, pp. 7-11.
2. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injections of Sodyum Amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. J Neurosurg 1960; 17: 266-282.
3. Milner B. Brain Mechanisms suggested by studies of temporal lobe. I: Millikan C, Darby F (eds). Brain mechanisms underlyg speech and language. New York: Grune e Stratton. 1967; 122-132.
4. Branch C, Milner B, Rasmussen T. Intracarotid sodium Amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: observations in 123 patients. J Neurosurg 1964;21:399-405.

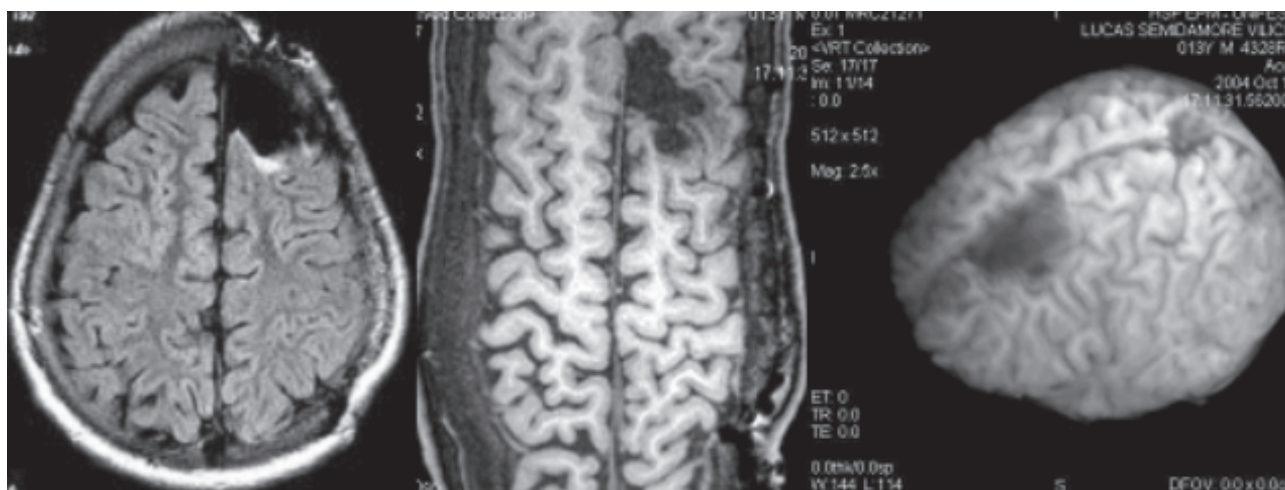


Figura 5. A lesão displásica frontal esquerda da figura 4 foi localizada e ressecada durante a cirurgia, guiada por imagens do neuronavegador.

ASPECTOS HISTÓRICOS Y PRINCIPALES RAZONES Y CAUSAS PARA LA CIRUGÍA DE LAS EPILEPSIAS (CE)

JAIME FANDIÑO-FRANKY, MD

INTRODUCCIÓN

La cirugía de las epilepsias tiene una muy antigua pero sólida iniciación. Surgió por la necesidad de tratar pacientes que no respondían a tratamiento médico. El concepto es válido para cualquier época, bien sea en el 25 de mayo de 1886 cuando se dice se hizo la primera cirugía por el Profesor Víctor Horsley en Londres en que no había medicamentos apropiados, hasta los tiempos presentes en que hay abundantes presentaciones. Todas las anécdotas de épocas antiguas, son eso y nada más. Nunca se ha demostrado que la epilepsia trató de curarse con trefinaciones en esas épocas. La observación clínica sigue siendo la regla de oro en la escogencia de los pacientes y así lo demostró Huglig Jackson al descubrir en su paciente unas crisis autolimitadas focales motoras por cicatriz traumática en zona prerolándica y en la misma forma lo interpretó Horsley al hacerle una resección de la zona cicatrizal que realmente involucró lo que hoy se conoce como zona epileptogénica y marca paso (1). Así se inició el desarrollo de esta especialidad quirúrgica que se fue adaptando poco a poco a los adelantos tecnológicos actuales. Es de destacar que la unión del neurólogo y neurocirujano es indispensable para poder llegar a un feliz término en una CE. Es este momento hay tal cantidad de técnicas diagnósticas y equipos para ello, que se hace

muy difícil seguir estas rutas en todos los procedimientos quirúrgicos y la unión de las ingenierías de sistemas y electrónica, han comenzado a hacer parte del grupo investigativo.

Presentaremos un recuento histórico de la cirugía de las epilepsias, dándole a cada procedimiento las razones que determinaron su desarrollo.

PERÍODO SOLAMENTE ANATOMO-CLÍNICO. (CIRUGÍAS FOCALES) 1886-1929.

Este período es marcado por el advenimiento de la topografía anatómica y los fenómenos clínicos. No se conocía la actividad eléctrica de la corteza, ni mucho menos las ondas anormales allí producidas. Son de relevar los estudios hechos por Fedor Krause en Jena, Alemania, que pudo describir la zona prerolándica o motora muy acuciosamente y logró hacer algunas cirugías basadas en estos principios (2). Sin embargo, este investigador fue el primero que logró hacer estimulación cortical (estimulación farádica monopolar) durante una intervención quirúrgica para la epilepsia focal. (16 de noviembre de 1893) en una paciente de 15 años con un quiste encefálico causal de epilepsia focal. El quiste fue resecado y la paciente dejó de hacer crisis. Los años siguientes, con el ejemplo de Krause, fueron más avanzados y agregaron, a la topografía anatómica y la semiología de las crisis, la

estimulación cortical (Foerster 1926) ya como un examen obligatorio (3). Este autor logró hacer varias resecciones focales corticales en diferentes topografías, especialmente en las zonas no elocuentes por el peligro de dejar secuelas. No se conocen bien los resultados, pero se entiende que la cirugía focal se inició en esa época. En este período aún no se conocía la aplicación del EEG y la EcoG.

PERÍODO ELECTROFISIOLÓGICO Y RADIOLÓGICO 1929-1972.

Este período va desde la aplicación clínica del EEG hasta la aparición de la escanografía cerebral. En este período hubo el desarrollo más interesante e impetuoso de las ciencias neurológicas. Fue Penfield, alumno y compañero de Foerster (América y Europa) quienes gracias a la aplicación clínica del EEG, desarrollaron la cirugía anterior del lóbulo temporal para tratar las crisis focales motoras con automatismos típicos (antiguas crisis parciales complejas) por primera vez en 1939 (4). Muchas investigaciones y sacrificios llevaron a Penfield como neurocirujano a conseguir sus colaboradores en la parte electroencefalográfica. Así, en 1942 Jasper y Kershman (5) propusieron una clasificación de las epilepsias basada en el EEG, lo que dificultaba descubrir un foco eléctrico; pero antes en 1936 Gibbs, Gibbs y Lennox habían propuesto el concepto de los patrones (patterns) electroencefalográficos, al decir que “el EEG es adecuado para determinar el punto de origen de la crisis” (6). Naturalmente con este concepto se precipitó un conocimiento muy técnico de la cirugía focal, bien diferente al que motivó a Jackson y Horsley a efectuar su primera cirugía en el Queen Square de Londres en 1886, sin EEG. Entre enero de 1939 y abril de 1949 se operaron 61 pacientes en el Instituto Neurológico de Montreal y 68 “se exploraron” (7, 8). Sin embargo, como puede comprenderse, los casos fueron precariamente estudiados desde el punto de vista imagenológico, aunque ya en 1896 se había iniciado el uso clínico de los Rx y Dandy y Sosman en 1919 habían desarrollado las técnicas para ventriculografías y neumoencefalografías. Egaz Moniz (1927 y 1936) había publicado sus trabajos sobre arteriografías cerebrales especialmente sobre lesiones aneurismáticas de arterias cerebrales. Pero la imagen para estudiar la corteza cerebral especialmente, no existía (Ct-scan).

En esta etapa el criterio para operar era poco claro. Pero una rápida investigación basada en el EEG hizo descubrir el “spike foci” de gran frecuencia, para la epilepsia del lóbulo temporal. Con estas bases, varios cirujanos pudieron continuar haciendo esta cirugía, que imbuyó casi completamente la investigación de la cirugía de las epilepsias de la época. Era la época del lóbulo temporal como gran generador de las crisis. (Bayley y Gibbs, 25 pacientes 1947-1950, Green, Duisberg y McGrath 23 pacientes 1948 y Mayer, Falconer y Beck 18 casos no lesionales entre 1951-1953). Estos últimos autores fueron quienes primero separaron las cirugías lesionales de las alteraciones no estructurales, lo que hace muy meritorio su trabajo. Así, el neurocirujano Falconer fue quien acuñó el término Lobectomía Temporal Anterior en bloc. Esta técnica se conserva hasta la actualidad; pero, dado el resultado no muy claro, algunos epileptólogos especialmente europeos, se tornaron muy resistentes a creer en esta cirugía y solamente muy tardíamente comenzaron a aceptarla. Lo contrario de Norteamérica donde comenzó con optimismo esta disciplina.

PERÍODO DE DESCRIPCIÓN DE ZONAS CÓRTICOSUBCORTICALES .1972-1977

Este período se marca por la aparición en 1972 de la **Escanografía cerebral** por G.N. Hounsfield en la realización técnica y J. Ambrose con la aplicación clínica (9) que dio una luz a visualización de los 5 componentes del encéfalo: La corteza, la sustancia blanca, los ventrículos, las cisternas y los vasos grandes. Con este examen, ya se podía descubrir una lesión puramente cortical u otra córtico-subcortical, lo que ayudó a la teoría de la convergencia o concordancia; es decir, que todos los exámenes debieran confluir a un solo sitio, que es el foco y este sería el que se extirparía para curar la epilepsia. Con este examen también se descubrieron tumores de crecimiento lento, atrofias cerebrales locales y otras lesiones no vistas por una arteriografía o un estudio contrastado con aire, que solo mostraban el entorno parcial de la lesión. Sin embargo, solamente se podían hacer cortes axiales, con precaria comprensión de zonas de fosa posterior y de la base del cerebro. Esta etapa fue muy corta porque pronto apareció el otro gran descubrimiento, la resonancia magnética. En este período se logró hacer con

más exactitud la cirugía de cicatrices cerebrales, lesiones corticales, tumores de bajo grado y lesiones vasculares, todas epileptogénicas y estudiar más precisamente los lóbulos separadamente. Fue la época de más compromiso con las **resecciones focales y las hemisferectomías**. Este último procedimiento fue primeramente hecho por Dandy con poco éxito, seguramente por no haber técnicas bien regladas. En 1938 Keneth Mc Kenzie hizo la primera cirugía para el síndrome HHE (hemiconvulsión, hemiatrofia, epilepsia). Este éxito, más la experiencia de Krynauw, hizo que esta cirugía se efectuara en muchos centros. Varias técnicas se han desarrollado, pero básicamente son la hemisferectomía anatómica (desconexión vascular y neurológica) y la funcional (desconexión neurológica y no vascular); esta última, diseñada por Rasmussen, tiene la ventaja de no precipitar complicaciones como hemosiderosis.

PERÍODO DE ALTA TECNOLOGÍA O POSTMODERNO. 1977 HASTA NUESTROS DÍAS.

Con la aparición de la **Resonancia Magnética** por Reynold Damadian en 1977 y su uso en humanos, se logró ver el cerebro en tres dimensiones (coronal, sagital y axial) y descubrir estructuras como el hipocampo, la corteza cerebral, las comisuras como el cuerpo caloso, la comisura anterior y posterior y la diferenciación clara entre sustancia blanca y corteza. Además, patologías productoras de crisis como los trastornos de migración, la esclerosis tuberosa, la esclerosis múltiple, las displasias corticales y algunos tumores como hamartomas. Pronto surgió el concepto de esclerosis mesial para explicar las crisis focales del lóbulo temporal (síndrome esclerosis mesial).

El desarrollo de esta tecnología ha sido extraordinaria, hasta tener en el momento la Resonancia Magnética Funcional, capaz de mostrar zonas elocuentes como las fásicas, motoras, sensitivas y visuales. Hoy día existe una muy confiable seguridad en la localización de las lesiones productoras de crisis. Con esta técnica se pudo desarrollar la cirugía paliativa como la callosotomía, la transección subpial múltiple y la cirugía lesional.

Actualmente existe la posibilidad de interponer el EEG, la angiografía y la resonancia, lo que augura un estudio muy acucioso de la zona epileptogénica.

Concomitantemente con este descubrimiento, apareció la aplicación de electrodos profundos y subdurales y el desarrollo del SEEG (EEG (estereoelectroencefalograma) para poder hacer cirugía no concordante, el PET (tomografía por emisión de positrones) y el SPECT (tomografía por emisión de fotones). Por otra parte, la posibilidad del acelerador lineal para el tratamiento de algunas zonas corticales ha abierto una gran esperanza para el tratamiento de focos corticales sin craneotomía.

CIRUGÍAS PALIATIVAS

Todo lo anterior ha sido estudiado para conducir a la resección de un foco en la corteza o en el hipocampo, que se presume sea el foco epiléptico y que con este procedimiento debiera curarse la epilepsia. El lóbulo temporal es el más manejado con estos principios, produciendo detención de las crisis entre un 80% a un 92%. Las cirugías extratemporales tienen menor resultado.

Pero hay crisis intratables médicamente en las que no se puede encontrar un foco definido y, por consiguiente, no son candidatas para una cirugía resectiva. En estos casos es necesario pensar en una cirugía paliativa. El mejor ejemplo de ella es la **callosotomía**.

DATOS HISTÓRICOS

Van Wagenen en 1940 observó que una persona con epilepsia que sufrió una trombosis cerebral comprometiendo el cuerpo caloso mejoró en la frecuencia de las crisis. En ese mismo año, Herren y Van Wagenen, reportaron varias cirugías con relativo éxito. (10). Desde entonces hasta hoy muchos centros de epilepsia en el mundo hacen esta cirugía (11,12,13,14). Mucho más cuando la comisurotomía demostró ser ineficaz (15,16,17,18,19).

INDICACIONES

Su indicación más clara son las crisis generalizadas atónicas intratables médicamente (drop attacks con una ecefalopatía estática y sin focos resecables). El trabajo de Williamson(20) demostró que hay evidencia de mejoría especialmente en el S. de Rasmussen, S. de Lennox-Gastaut, epilepsia del lóbulo frontal y epilepsia multifocal.

Resultados débiles se hallaron en hemiplejía infantil y forma frustra de hemiplejía infantil.

Se discute si debe hacerse de los 2/3 anteriores o totalmente (21) Pero con la sección total el resultado es el doble mejor. (22,23,24)

TRANSECCIÓN SUBPIAL MÚLTIPLE.

Desarrollada para crisis focales refractarias, especialmente en zonas elocuentes. Franz Morrell describió en 1989 la técnica para este procedimiento basado en la desconexión horizontal de la corteza, respetando las conexiones verticales que son las responsables de las integraciones profundas. Sus indicaciones son: Epilepsia focal refractaria especialmente de mano y cara, sensorial parietal; el S. de Landau-Kleffner o afasia adquirida y el S. de Rasmussen con atrofia hemisférica paulatina y crisis refractarias motoras. Con el advenimiento de la R.M. funcional, quizá sea más viable este procedimiento.

ESTIMULACIÓN INTERMITENTE DEL NERVIOS VAGO IZQUIERDO

La primera estimulación del nervio vago se llevó a cabo en 1988 por J.K Penry y J.C. Dean, como tratamiento para la epilepsia intratable médicamente sin indicación para un procedimiento resectivo.(25,26,27). Sin embargo, fue hasta 1997 cuando los EE.UU. dio la licencia solo para epilepsias generalizadas, sintomáticas o criptogénicas (28,29) (S. de Lennox-Gastaut, y para todas las edades). Se ha descubierto que al estimular el nervio vago, dadas sus conexiones aferentes, los impulsos llegan al núcleo del tracto solitario y de allí al tallo cerebral, hipotálamo, hipocampo, amígdala, tálamo e ínsula. Por extensión, alcanza a toda la corteza (vías tálamo-corticales).(30). No se sabe exactamente cómo hace el efecto, pero parece que el estímulo es mediado por el sistema noradrenérgico haciendo una actividad bilateral y difusa de zonas epileptógenas. Tiene la ventaja de ser un tratamiento confiable pero la desventaja de ser invasivo y de tener que cambiarse el generador cada 7 años. Es sumamente costoso (el tratamiento vale más o menos 17.000 dólares) y contraviene el examen de RMN en cuello. Además, la diatermia por ondas cortas, ondas ultrasónicas o microondas (no los estudios diagnósticos por este medio).

EL PRINCIPIO DE LA CONVERGENCIA

Término acuñado por Hans Lüders para indicar que lo ideal en la cirugía de las epilepsias es que todos los exámenes evaluativos confluyan a un solo sitio (foco) y que al resecarlo desaparezca la epilepsia. Los estándares de los institutos y centros de epilepsia se evalúan por ser capaces de hacer cirugías convergentes, los primeros, y no convergentes, los segundos.

LA DESCRIPCIÓN DE ZONAS O ÁREAS CORTICALES CLÍNICO-PATOLÓGICAS EN LAS CRISIS

Fue Talairach en 1966 en Francia quien acuñó el término de zona epileptogénica(31). Se suponía que la extirpación de esta zona debería curar la epilepsia. Aunque esta zona es puramente teórica, es el resultado de la ablación el que dirá si se extirpó o no. En la evolución posterior y con los estudios de Lüders, se logró diferenciar y diseñar las siguientes zonas relacionadas con la investigación de las crisis:

- **Zona Sintomatológica** (zona cortical epileptológica que, al activarse, reproduce los síntomas ictales del pacientes).
- **La zona irritativa** (que produce espigas interictales en el EEG).
- **Zona de comienzo ictal** (zona cortical donde se puede demostrar objetivamente que allí comienza la crisis) (Bancoud y Talairach). Es un “subset” de la zona irritativa donde las espigas son capaces de producir la crisis).
- **Lesión epileptogénica** (lesión estructural vista a la neuroimagen que es responsable por la generación de la crisis). El impacto sobre esta zona realmente lo dio la aparición de la R.M. y cambió la concepción que Bancoud y Talairach tenían al respecto que era de “un espacio cortical ocupado de ondas lentas anormales” y que lograron con SEEG delimitar bastante bien en tumores o lesiones.
- **Zona de deficit funcional** (área que muestra anomalía funcional en el período interictal. Aquí el PET y SPECT tienen gran importancia).
- **Zona Epileptogénica** es la parte cortical que es capaz de generar crisis y que su completa remoción augura la desaparición de ellas.

Estas cinco zonas pueden coincidir. Si hay discrepancia, deberán aplicarse electrodos intra-

craneanos. Aún habiendo similitud, puede existir una zona llamada "zona epileptogénica potencial" (Lüders) que es imposible de descubrir y que, al quitar la zona epileptogénica, hace su aparición, activando nuevos circuitos y dando origen a crisis de novo.

Especial mención merece la invención de Hans Gregor Wieser en Zürich de los electrodos ovals para hacer una captación directa de la actividad hipocampal, en 1984.

AMÉRICA LATINA Y LA CIRUGÍA DE LAS EPILEPSIAS

En nuestra región la CE llegó tardíamente. Pero hay 5 países, en los últimos 5 lustros, que la han podido desarrollar muy aceptablemente: Argentina, Brazil, Chile, Colombia y México. Cada uno tiene sus pioneros. En Argentina Hugo Pomata y Alejandra Rabadán. En Brazil André Palmi, Fernando Cendes, Américo Sakamoto, Carlos Guerreiro, Arturo Cuvier, Raúl Marino y Eliseu Paglioli, entre otros. En Chile: Jaime Godoy, Tomás Meza y Manuel Campos. En Colombia Jaime Fandiño-Franky y col. desde 1989. En México Francisco y Marcos Velasco.

Series muy importantes son competitivas en calidad científica al resto del mundo.

RESUMEN

La humanidad ha dado un enorme paso desde 1889 hasta la fecha en descubrir cómo tratar las epilepsias refractarias o intratables médicamente. Toda la tecnología al alcance de los especialistas en cada época ha sido utilizada y seguiremos afianzándonos cada día en lo nuevo para seguir descubriendo más métodos tecnológicos. Ningún método de tratamiento se puede escapar a los expertos en los países transicionales, entre los cuales están los latinoamericanos. La fundación de Centros de Epilepsia (donde se haga cirugía concordante o convergente) o de Institutos de Epilepsia (donde se haga cirugía no concordante o no convergente) es imperativa. La epilepsia sigue siendo una especialidad compleja que une muchas disciplinas y el cirujano es parte importantísima de ellas. Ejemplos extraordinarios de neurocirujanos epileptólogos que han marcado hitos fundamentales en la CE son: Horsley, Talairach, Yasargil, Penfield, Dandy, Rasmussen, Asenjo, Penry, Morrel, Van Wagenen, Herren, Falconer, Krauser, y otros muchos que han hecho

que la cirugía tenga plena aceptación en el tratamiento de las epilepsias en los tiempos presentes. Son muchos sus seguidores en la actualidad y las nuevas generaciones tendrán la responsabilidad de no dejar decaer el entusiasmo que ellos nos legaron.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horsley V., Brain-surgery. *Br.Med J* 1886; 2:670-674
2. Krause F., Chirurgie des Gehirns und Rückenmarks nach eigenen Erfahrungen. Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg, 1911
3. Foerster O., Penfield W., Der Narbenzug am und im Gehirn bei traumatischer. Epilepsie in seiner Bedeutung für das Zustandekommen der Anfälle und für die therapeutische Bekämpfung derselben. *Zschr. ges. Neurol Psychiatr* 1930;125:475-572
4. Jensen J., Vaernet K. Temporal lobe epilepsy. follow-up investigation of 74 temporal lobe resected patients. *Acta Neurochirurg (Wien)* 1977;37:173-200
5. Jasper H., Kershman J. Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;45:903-943
6. Gibbs FA., Gibbs EL., Lennox WG. Cerebral dysrhythmias of epilepsy: measures for their control. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:298-314
7. Penfield W., Flanigin H. Surgical therapy of temporal lobe seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1950;64:491-500
8. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. London: Churchill, 1954
9. Hounsfield G.N. *Brit.J.Radiol.*46 (1973)
10. Van Wagenen WP., Herren RY. Surgical division of the commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. *Arch Neurol Psychiatry* 1940;44:740-759
11. Bogen JE., Vogel PJ. Cerebral commissurotomy in man: preliminary case report. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1962;27:169-172
12. Luessenhop AJ, de la Cruz TC, Fenichel GM. Surgical disconnection of the cerebral hemispheres for intractable seizures. *JAMA* 1970;213:1630-1636
13. Wilson DH. Culver C. Waddington M. et al. Disconnection of the cerebral hemispheres: an alternative to hemispherectomy for the control of intractable seizures. *Neurology* 1975;25:1149-1153
14. Fandiño-Franky J., Torres M., Nariño D., Fandiño J. Corpus Callosotomy in Colombia and some reflections on care and research among the poor in developing countries. *Epilepsia* 2000;41 (suppl 4):S22-7
15. Stavraky GW. Supersensitivity following lesions of the nervous system. Toronto: University of Toronto Press, 1961:33-38
16. Kusske JA., Rush JL. Corpus callosum and propagation of after-discharge to contralateral cortex and thalamus. *Neurology* 1978;28:909-912
17. Reeves AG., ed. *Epilepsy and the corpus callosum* New York:Plenum Press, 1985
18. Blume WT. Corpus callosum section for seizures control: rationale and review of experimental and clinical data. *Cleve Clin Q* 1984;51:319-332

19. Spencer SS., Gates JR., Reeves AG, et al. Corpus callosum section for uncontrolled epilepsy. In Engel J Jr. ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987:425-444
20. Williamson PD. corpus callosum section for intractable epilepsy: criteria for patient selection. In: Reeves AG. ed. Epilepsy and the corpus callosum. New York: Plenum Press, 1985:243-257
21. Fandiño-Franky J., Silfvenius H. World wide disparities in epilepsy care. A Latin American outlook. *Epilepsia* 1999;40(suppl 8):48-54
22. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, et al. Corpus callosotomy for epilepsy. I. Seizure effects. *Neurology* 1988;38:19-24
23. Roberts DW., Reeves AG., Nordgren RE. The role of posterior callosotomy in patients with suboptimal response to anterior callosotomy. In: Reeves AG., Roberts DW. eds. Epilepsy and the corpus callosum, 2nd edition New York: Plenum Press, 1995:183-190
24. Sakas DE., Phillips J. Anterior callosotomy in the management of intractable epileptic seizures: significance of the extent of resection. *Acta Neurochir* 1996;138:700-707
25. Penry JK., Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):S40-43
26. Ben-Menachem E., Manon-Espaillat R., Ristanovic R. et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect seizures. *Epilepsia* 1994;35:616-626
27. Handforth A., DeGiorgio CM., Schachter SC. et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55
28. Labar D., Murphy J., Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999;52:1510-1512
29. Quintana C., Tecoma ES, Iragui VJ. Evidence that refractory partial onset and generalized epilepsy syndrome respond comparably to adjunctive vagus nerve stimulation. (VNS) therapy. *Epilepsia* 2002;43 (suppl 7):344
30. Tecoma E., Iragui V. Estimulación del nervio vago en epilepsia. En: Campos MG., Kanner AM. eds. Epilepsias: Diagnóstico y tratamiento. Santiago; Mediterraneo, 2004;cap. 49:697-707
31. Talairach J., Bancaud J. Lesion "irritative" zone and epileptogenic focus. *Conf Neurol* 1966;27:61-64.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA NA INFÂNCIA

HELIO RUBENS MACHADO, RICARDO SANTOS DE OLIVEIRA,
VERA CRISTINA TERRA-BUSTAMANTE

INTRODUÇÃO

O sucesso da cirurgia da epilepsia na infância é recente, praticamente após a década de 80, embora casuísticas significativas já tivessem sido publicadas em casos de epilepsia temporal (Davidson & Falconer, 75; Rasmussen, 77), mas convivendo com o peso do fracasso das extensas hemisferectomias que levavam com frequência ao quadro devastador da hemossiderose (Laine et al, 64; Oppenheimer & Griffith, 66; Falconer, 69).

A demora se deveu a vários fatores, dentre eles o grande temor dos epileptologistas com a eventual má interpretação de casos de epilepsia de evolução benigna (Aicardi, 97) e grandes e desnecessárias ressecções cirúrgicas. Aliado a isto o temor de infligir danos cerebrais irreversíveis e risco acentuado ligado a complicações como infecção e óbito em centros despreparados para este tipo de cirurgia. Havia também a dificuldade na definição de intratabilidade específica para a criança e o freqüente e acentuado retardo mental em pacientes com centenas de crises diárias evoluindo por longo tempo, o que contraindicaria qualquer cirurgia, segundo os critérios da época.

Deve-se acrescentar a dificuldade de acesso a centros especializados (o que ainda ocorre hoje) e custo elevado de investigação competindo com pacientes adultos com melhor prognóstico cirúrgico, na maioria com epilepsia do lobo temporal, em contraste com casos extra-temporais típicos da infância, ou pior, competindo com crianças portadoras de lesões mais urgentes, por exemplo, tumores da fossa posterior.

Por outro lado, dentre os fatores históricos relacionados ao progressivo interesse no tratamento cirúrgico da epilepsia infantil, o aparecimento da Ressonância Magnética radicalmente

transformou a investigação estrutural do cérebro, permitindo o estudo funcional do mesmo, associada a outros exames como o PET e SPECT ictal.

Deve-se reconhecer que o acesso mais facilitado a centros que progressivamente criaram programas específicos para a criança epilética propiciando a adequada monitorização e o diagnóstico precoce de diferentes etiologias de epilepsia com evolução catastrófica, incentivaram a intervenção também precoce alterando radicalmente o prognóstico cognitivo de uma criança. Neste sentido foi fundamental a criação do primeiro protocolo cirúrgico para os espasmos infantis elaborado pela UCLA nos anos 80 (Shields et al, 92), que levou à definição da *Zona de Anormalidade Cortical*, a zona epileptogênica especificamente relacionada aos casos de epilepsia aparentemente generalizada e catastrófica e cuja ressecção, geralmente uma lesionectomia bastante ampliada, levaria à remissão da epilepsia: deve-se ressaltar que as anormalidades descritas no EEG eram não-epileptiformes e se relacionavam consistentemente com uma patologia estrutural (Shewmon, 95).

Evidentemente nada disto seria possível sem o concomitante e surpreendente progresso da técnica neurocirúrgica em geral (microcirurgia, microscópio cirúrgico, ultra-sonografia, aspirador ultra-sônico, neuro-navegação) e específico à neurocirurgia pediátrica (com atenção privilegiada à criança) e do próprio ambiente hospitalar, com CTIs melhor equipadas e hospitais públicos com melhores condições de trabalho. Em nosso Hospital a neurocirurgia pediátrica iniciou-se em 1988 e é reconhecida como especialidade independente desde 1995: o *CIREP Pediátrico* foi criado em 2000, com pessoal e atribuições específicas dedicadas à criança.

A notável recuperação pós-operatória observada em crianças, fator decisivo para indicações cirúrgicas extensas e precoces, está ligada à plasticidade observada no cérebro imaturo, mas não em adultos. Estima-se que 90% do crescimento e maturação cerebral esteja completo até os 5 anos de idade e, pelo menos até os 7 anos de vida intensa atividade sinaptogênica e dendrítica ainda ocorre, sendo, portanto, este o melhor período de recuperação. Após isto, muitas das conexões neuronais entram em regressão, processo que deve durar até cerca dos 14 anos. A presença de crises freqüentes na infância interfere diretamente na maturação cerebral e pode ser interrompida com o tratamento cirúrgico. A ressecção do hemisfério dominante e a recuperação da linguagem é o exemplo marcante da capacidade de recuperação na criança e pode ocorrer até cerca dos nove anos de idade. No entanto, a recuperação de algumas funções, como a linguagem e a motricidade, depende diretamente do fator etiológico, da idade de início das crises e da sua evolução, sendo maior quanto mais precoce a intervenção.

INDICAÇÕES E FINALIDADES DA CIRURGIA

A definição de intratabilidade representa o início da abordagem terapêutica e deve ser rápida: algumas semanas são suficientes em casos de evolução catastrófica. As recentes drogas não alteraram o prognóstico e não devemos protelar a indicação cirúrgica (Holland, 02). Alguns fatores podem indicar o grau de urgência: (1) idade do paciente; (2) freqüência de crises; (3) efeito das crises no desenvolvimento; (4) efeitos das medicações no desenvolvimento; e (5) a natureza da ressecção a ser realizada e a oportunidade da plasticidade cerebral em cirurgias extensas (Shields, 97).

Embora o controle total das crises seja o objetivo comum de qualquer indicação cirúrgica, em crianças a recuperação do desenvolvimento e melhora comportamental podem ser conseguidos pela redução significativa das crises e diminuição substancial da quantidade de medicamentos ingeridos. A precocidade da indicação cirúrgica é o fator mais importante para se obter bons resultados, mesmo em crianças pequenas, abaixo de 2 anos de idade, especialmente na epilepsia catastrófica, que inclui as seguintes entidades, que cursam com centenas de crises

convulsivas diárias, freqüentes episódios de *status epilepticus* e rápida deterioração cognitiva:

- 1- Encefalite de Rasmussen
- 2- Síndrome de Sturge-Weber
- 3- Esclerose Tuberosa
- 4- Displasia Cortical (hemisférica)
- 5- Hemimegalencefalia
- 6- Lesões Hipóxico-Isquêmicas (porencefalia)

Etiologia da epilepsia

A epilepsia na infância tem inúmeras peculiaridades quando comparada com adultos, incidindo no lobo temporal em apenas 30% dos casos contra 84% nestes, em nossa série. Em adultos, a esclerose mesial temporal foi observada em 87% e em 39% em crianças (Terra-Bustamante et al, 05).

Dentre os fatores etiológicos a displasia cortical é de longe o mais freqüente, seguido pela esclerose mesial temporal, ficando os tumores cerebrais em terceiro lugar (Tabela 1). Este perfil etiológico está de acordo com o observado na literatura (Wyllie, 01; Cross et al, 06).

Tabela 1. Fatores etiológicos observados nos pacientes submetidos à cirurgia para epilepsia no CIREP (USP- Ribeirão Preto), no período de 1994 a outubro de 2006.

Patologia	Casos (nro)
Displasia cortical	57
Esclerose mesial temporal	31
Tumor	29
Gliose	27
Encefalite Rasmussen	19
Esclerose tuberosa	10
Porencefalia	10
Normal	10
Sturge-Weber	7
Atrofia difusa	6
Malformação artério-venosa	2
TOTAL	208

AValiação CLÍNICA E ELETRóGRáFICA

O maior número de casos com lesões extra-temporais neocorticais, as patologias mais complexas e difusas, a displasia cortical preponderante fazem com que crianças e adolescentes apresentem uma maior complexidade na análise do padrão clínico e eletrográfico das crises epilépticas. Assim, crises tônicas, ausências, mioclônias, crises tônico-clônicas e crises parciais

complexas ou motoras podem coexistir no mesmo paciente, dependendo da localização da lesão e da sua extensão. No entanto, crises aparentemente com caráter generalizado, podem ter início focal, havendo possibilidade de indicação cirúrgica curativa e não apenas paliativa. A melhora das técnicas de investigação de neuroimagem tem contribuído para a indicação cirúrgica nestes casos. Em relação aos achados eletrográficos interictais e ictais, estes tendem a ser menos localizatórios do que em adultos, predominando os padrões multifocais ou difusos.

Devem ser encaminhadas para investigação crianças com epilepsia incontrolável após o uso de medicamentos em doses adequadas (falha em duas ou três drogas apropriadas) ou que sejam incapacitantes (incluindo efeitos colaterais da medicação), e mesmo epilepsia que não possa ser classificada como uma síndrome eletroclínica definida pela ILAE (Cross et al, 06). A avaliação em centro especializado deve incluir monitorização com vídeo-EEG, ictal e inter-ictal, exames de imagens estruturais e funcionais (RM, SPECT e PET-quando disponível), avaliação neuropsicológica, psiquiátrica e social, além de detalhado exame neurológico e pormenorizada discussão com pais e cuidadores e toda a equipe, sobre riscos e benefícios. O neurocirurgião pediátrico deve participar ativamente.

CIRURGIAS REALIZADAS

Conforme já salientado acima a maioria das cirurgias realizadas na infância são extratemporais. Nas séries UCLA/Miami Children's Hospital (Mathern, 02) a cirurgia extratemporal representou 70 % e do lobo temporal, 30 %. Entretanto, a casuística mostrada pela Cleveland Clinic (Wyllie et al, 98) mostra que, dentre os 136 pacientes operados a cirurgia extratemporal (excluindo os casos de calosotomias) representou 46% dos casos, e do lobo temporal, 52%.

Nossa própria série mostra que 69,7 % dos procedimentos são extra-temporais (Tab.2). Entretanto se classificarmos os procedimentos cirúrgicos nas diferentes técnicas empregadas veremos que predominam as lobectomias temporais, seguidas de perto pelas complexas hemisferotomias, que representam 24,5 % das cirurgias (Tabela 2). Embora isto não ocorra em séries anteriores (Riviello et al, 95) também foi apre-

sentado na casuística da UCLA, onde as hemisferotomias contam 22% dos casos (Mathern, 02).

Tabela 2. Tipos de cirurgias realizadas em pacientes operados por epilepsia no CIREP (USP- Rib.Preto), no período de 1994 a out. 2006.

Tipo de cirurgia	casos
Lobectomia temporal	63
Hemisferotomia	51
Lesionectomia	39
Calosotomia	16
Ressecção multilobar	18
Lobectomia frontal	12
Ressecção parieto-occipital	9
TOTAL	208

LOBECTOMIA TEMPORAL

A amigdaló-hipocampectomia seletiva, embora seja adequada em adultos, não é utilizada em crianças, apresentando um pior prognóstico uma vez que a patologia dual é freqüente nesta faixa etária assim como outras etiologias que não a esclerose mesial temporal (Clusmann et al, 04). A cirurgia tradicional envolve a ressecção neocortical em uma extensão que varia de 3,5 a 4,5 cm, podendo ser superior em casos de extensa displasia cortical. Após a abertura ventricular a amígdala e o hipocampo são ressecados, este em extensão geralmente em torno de 2,5 cm. Deve-se tomar o máximo cuidado com artérias e veias para se evitar déficits motores ou perda de campo visual no pós-operatório.

Do ponto de vista etiológico a esclerose mesial temporal representa 39 % dos casos, seguido pela displasia cortical (32%) e tumores (21%). O resultado cirúrgico é excelente quanto ao controle de crises, com Engel I e II em 88,5% dos casos (Terra-Bustamante, 05).

HEMISFEROTOMIAS

As antigas hemisferectomias descritas por Dandy no início do século passado foram substituídas pelas hemisferectomias funcionais (Rasmussen, 83) e mais recentemente pelas hemisferotomias e suas variantes técnicas (Villemure e Mascott, 93; Delalande, 92). O procedimento é extremamente complexo uma vez que envolve a desconexão total de um hemisfério, mas pode

ser realizado com técnica microcirúrgica. A ressecção do opérculo fronto-parietal leva diretamente ao sulco circular da insula: em direção anterior procede-se à desconexão frontal e em seguida, através do ventrículo, à calosotomia total antero-posteriormente. Em seguida o fornix é seccionado, e a amígdala e hipocampo ressecados. Finalmente procede-se à ressecção do córtex insular.

Dentre os fatores etiológicos, a encefalite de Rasmussen é a maior indicação, seguida pela gliose e displasia cortical hemisférica. Observamos bons resultados (Engel I e II) em 62,6 % dos casos.

MONITORIZAÇÃO INVASIVA

A complexidade dos fatores etiológicos na epilepsia da infância, com seu quadro clínico e eletrográfico de difícil compreensão e polimorfo fazem com que em pelo menos metade dos pacientes seja necessário o uso de monitorização invasiva, com eletrodos epidurais (eletrocorticografia), frequentemente com estimulação da área motora, tanto com registro agudo (intraoperatório), como crônico, na unidade.

Em nossa experiência a monitorização invasiva foi decisiva para a cirurgia (cirurgia somente possível após a monitorização), em 28,6% dos casos. Ela contribuiu para a decisão operatória (ou seja, modificou o procedimento, mas não o lobo operado) em 68,2 % dos casos e não contribuiu para o resultado cirúrgico em apenas 3,2 % dos casos.

O reconhecimento e a divulgação dos bons resultados que tem sido conseguidos com cirurgia e a impressionante melhora cognitiva e comportamental em casos de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso, outrora considerada intratável, fazem com que as crianças sejam cada vez encaminhadas mais precocemente para avaliação e possível cirurgia: este é o principal fator prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

- Aicardi, J.(1997). "Paediatric epilepsy surgery: how the view has changed." In:Tuxhorn,I. Holthausen, H.,Boenig, H.eds. Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment.London:John Libbey, 3-7.
- Clusman, H.,Kral,T., Gleissner, U., Sassen, R., Urbach, H., Blumcke, I., Bogucki, J., Schramm, J. (2004). "Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy". *Neurosurgery* 54(4): 847-859.
- Cross, J.H., Jayakar, P., Nordli D., Delalande, O., Duchowny, M., Wieser, H.G., Guerrini, R., Mathern, G.W. (2006). "Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery". *Epilepsia* 47(6): 952 – 959.
- Davidson, S.,Falconer, M.A.(1973). "Outcome of surgery in 40 children with temporal lobe epilepsy." *Lancet* 1: 1260-1263.
- Delalande, O., Pinard, J.M., Basdevant, C., et al(1992). "Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection." *Epilepsia* 33(suppl 3): 99-100,.
- Falconer, M.A. "Delayed complications associated with ventricular dilatation following hemispherectomy.." *Dev Med Child Neurol Suppl* 20:96-97, 1969.
- Holland, K. (2002). "Antiepileptic drug therapy in nfants and children: recent advances". In: Breakthroughs in pediatric epilepsy. 13 th International Cleveland Clinic-Bethel Epilepsy symposium. Syllabus.
- Laine, E., Pruvot, P., Osson, D. (1964) "Résultats éloignées de l' hémisphérectomie dans les cas d' hémiatrophie cérébrale infantile génératrice d' épilepsie". *Neurochirurgie* 10: 507- 522.
- Mattern, G.W. (2002). "Clinical – Pathological correlations for pediatric epilepsy surgery patients". In: Breakthroughs in pediatric epilepsy. 13 th International Cleveland Clinic-Bethel Epilepsy symposium. Syllabus.
- Oppenheimer, D.R., Griffith, H.B.(1966)."Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29:229-240.
- Rasmussen, T. (1977). "Surgical aspects". In: Blaugh, M.E., Rapin, I., Kinsbourne, M. (eds): Topics in Child Neurology (First International Congress of Child Neurology). Jamaica, NY, Spectrum, pp 143-157.
- Rasmussen, T. "Cerebral hemispherectomy: indications, methods, and results. In: Schmidek, H.H., Sweet, W.H., eds.Operative neurosurgical techniques. Philadelphia: WB Saunders, 1235-1241, 1983.
- Riviello, J.J.Jr., Helmers, S.L., et al.(1995)."Preoperative evaluation of the child with epilepsy." *Neurosurg Clin N Am* 6:431-442.
- Shewmon, A.D. (1995)."Electroencephalography as a localizing tool". *Neurosurg Clin N Am* 6(3): 481 – 490.
- Shields, W. D., D. A. Shewmon, et al. (1992). "Treatment of infantile spasms: medical or surgical?" *Epilepsia* 33(Suppl 4): S26-31.
- Shields, W.D., Shewmon, D.A., Peacock, W.J., LoPresti, C.M., Nakagawa, J.A., Yudovin, S. (1999). "Surgery for the treatment of medically intractable infantile spasms: a cautionary case". *Epilepsia* 40 (9): 1305- 8.
- Terra- Bustamante, V.C., Inuzuka, L.M., Fernandes, R.M.F., Funayama, S., Escorsi-Rosset, S., Wichert-Ana, L., Santos, A.C., Araújo,D., Machado,H.R., Sakamoto, A.C. (2005). "Temporal lobe epilepsy surgery in children and adolescents: clinical characteristics and post-surgical outcome". *Seizure* 14: 274- 281.
- Terra-Bustamante, V.C., Fernandes, R.M.F., Inuzuka, L.M., Velasco, T.C., Alexandre Jr, V., Wichert-Ana, L., Funayama, S., Garzon, E., Santos, A.C., Araujo, D., Walz, R. Assirati, J.A., Machado, H.R., Sakamoto, A.C. (2005). "Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data". *Childs Nerv Syst* 2(7): 546-551.
- Villemure,J.G., Mascott, C.R. (1993) "Hemispherotomy: the peri-insular approach – technical aspects." *Epilepsia* 34 (Suppl 6): 48, (abstr).
- Wyllie,E. (2001)."Surgical treatment of epilepsy in infants." In: Lüders,H.O., Comair, Y.G.:Epilepsy surgery. Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins, 141-144.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS EPILEPSIAS

MANUEL CAMPOS

El tratamiento quirúrgico de las epilepsias implica la realización de una cirugía, cuyo objetivo es eliminar las crisis epilépticas (cirugía curativa) o bien disminuir la frecuencia o intensidad de las crisis (cirugía paliativa). Actualmente, la cirugía de la epilepsia solamente se contempla para los casos de pacientes que presentan una “epilepsia fármaco resistente”, también llamada epilepsia de difícil control o refractaria a tratamiento médico o farmacológico. Este diagnóstico se reserva a personas quienes, pese a tomar fármacos antiepilépticos (FAE) bien seleccionados, es decir, específicos para el tipo de crisis que presenta el paciente, a dosis máximas toleradas, siguen presentado crisis epilépticas, que les dificultan llevar una vida normal.

1) SELECCIÓN DEL PACIENTE:

Lo primero es confirmar que el paciente efectivamente presenta epilepsia y que ésta es epilepsia fármaco resistente, esto debe ser realizado por un neurólogo (infantil o de adultos, dependiendo de la edad del paciente).

a. **Definición de epilepsia refractaria:** Si bien no hay una definición cien por ciento aceptada a nivel mundial, se tiende a considerar “refractario” al paciente que sigue presentando crisis que alteran su calidad de vida, pese a haber probado por lo menos 2 FAE de primera línea (carbamacepina, ácido valproico, fenitoína o fenobarbital) a dosis máximas toleradas, es decir hasta que aparecen efectos secundarios inducidos por los medicamentos, que el paciente no puede tolerar

b. **Frecuencia de las crisis:** No existe una frecuencia específica de crisis, por día o por mes, que indique que deba realizarse cirugía. Incluso ni la severidad de las crisis es un factor determinante en la consideración quirúrgica. Por el contrario, el parámetro a evaluar es que tanto afectan las crisis la calidad de vida del paciente.

c. **Tipo de crisis:** En general, las epilepsias que mejor responden al tratamiento quirúrgico son las epilepsias focales.

d. **Edad:** La edad del paciente no es un factor relevante para decidir si debe o no ser operado un paciente. Sin embargo, es muy diferente el enfoque en niños que en adultos, ya que el sistema nervioso del niño está en pleno desarrollo, y puede verse 2 afectado por la recurrencia de las crisis en una epilepsia refractaria o aún por los efectos secundarios de los medicamentos. De ahí que, la tendencia mundial es que cuando un niño presenta crisis refractarias a medicamentos, el médico debe dar un plazo máximo de un año para probar los FAE más indicados o las combinaciones de éstos, pero de no responder en ese tiempo, se deben iniciar los estudios prequirúrgicos. En adultos, lo ideal es no dar un plazo mayor de 2 años antes de declarar al paciente como portador de epilepsia refractaria. Lo anterior se debe a que está establecido, que el paciente que lleva más de 10 años con epilepsia y se opera, tiene peor resultado en el control de las crisis después de la cirugía, que un paciente con menos de 10 años de epilepsia al momento de la cirugía.

- e. **Motivación:** Tanto el paciente como sus familiares deben estar altamente motivados para completar la evaluación pre-quirúrgica, así como para completar los requerimientos de internamiento y seguimiento. Si el paciente no desea realmente que la evaluación pre-quirúrgica culmine en una eventual cirugía, es mejor no gastar recursos, tiempo y dinero en realizar los estudios que se explicarán en el punto 2.
- f. **Riesgos:** Toda cirugía entraña riesgos, tanto generales (infección o hemorragia), como específicos, que en este caso dependen del lugar del cerebro que se opera. Todo acto quirúrgico sobre el cerebro conlleva incluso riesgo de muerte. Afortunadamente, en general, la cirugía de la epilepsia conlleva riesgos quirúrgicos muy bajos, incluso la mortalidad por cirugía es más baja que el riesgo de morir por una epilepsia no controlada.

2) EXÁMENES PRE-OPERATORIOS PARA LA SELECCIÓN DEL PACIENTE:

- a) **Resonancia nuclear magnética (RM) de cerebro:** Esta es la técnica de imagen de elección cuando se comienza el estudio pre-quirúrgico, ya que la RM permite ver las lesiones cerebrales que explican la causa de la epilepsia refractaria (focal) hasta en un 70% de los casos. Lamentablemente, la RM es un examen de costo elevado. Otras técnicas de neuroimagen como la tomografía axial computada (TAC) de cerebro no sirven en el estudio pre-operatorio, ya que suelen no detectar un gran número de enfermedades que provocan epilepsia refractaria y que son susceptibles de tratamiento quirúrgico (por ejemplo: esclerosis del hipocampo, malformaciones del desarrollo cerebral, cavernomas, pequeños tumores benignos, etc.).

La RM de cerebro debe ser realizada según un protocolo o guía de estudio estricto orientado por el tipo de epilepsia que presenta el paciente. Esto debe ser determinado por el médico tratante.

- b) **Monitoreo Video-EEG:** Este estudio es fundamental, donde simultáneamente se graba en video la imagen del paciente y el EEG. El objetivo es lograr registrar eléctricamente en que lugar del cerebro comienza

la crisis y correlacionar esa información, con la imagen del video, la cual proporciona las características clínicas de las crisis.

Lo ideal es registrar el mayor número de crisis (actividad ictal) en el Video-EEG y mostrar el video de las crisis a los familiares, para ver si coinciden con las crisis habituales del paciente. El Video-EEG también permite registrar la llamada actividad interictal, que corresponde a descargas eléctricas cerebrales anormales, aunque no tan intensas como para producir una crisis epiléptica que se pueda apreciar clínicamente como crisis o ataque de epilepsia. Sin embargo, esta actividad inter-ictal es también anómala y su consideración es muy importante en la planeación de un procedimiento quirúrgico. Lamentablemente, en alrededor de 10 a 20% de los pacientes, el registro de EEG de superficie complementado con video, no proporciona la información necesaria para realizar -con seguridad- una cirugía de la epilepsia, ya sea por no poderse localizar exactamente el lugar de inicio de la crisis o bien por sospecharse que el inicio de la actividad epiléptica está muy cerca de un área cerebral importante (por ejemplo, las relacionadas con fuerza, sensibilidad, lenguaje, etc.). En algunos de estos casos puede ser necesario realizar los llamados estudios de Video-EEG invasivos, en los cuales se deben colocar electrodos, mediante una cirugía, directamente sobre la superficie del cerebro (electrodos subdurales) o dentro del cerebro (electrodos intracerebrales), para así localizar en forma precisa el lugar de inicio de la crisis o conocer con exactitud la función de esa área cerebral al estimularla a través del electrodo.

Es muy importante señalar que existe entre un 10 a 15% de pacientes, en quienes los estudios de Video-EEG descartan epilepsia, y documentan el diagnóstico de seudocrisis epilépticas, también llamadas crisis psicógenas, que corresponden a una enfermedad que debe ser tratada por el psiquiatra.

- c) **Evaluación neuropsicológica:** Esta evaluación es realizada por un psicólogo especialista en neuropsicología, quien aplica una serie de pruebas de memoria, concentración, coeficiente intelectual, lenguaje, etc.

Lo anterior tiene por objeto evaluar un eventual trastorno de la función cerebral, en relación al área donde se ubica el sitio de inicio epiléptico. Además, esta evaluación inicial tiene como propósito servir de base para poder registrar y evaluar el beneficio que el paciente obtenga después de la cirugía.

Una vez realizados todos los exámenes, el caso es analizado y discutido en una reunión de los especialistas que forman el equipo multidisciplinario en un programa organizado de epilepsia (neurólogo, neurofisiólogo, neurorradiólogo, neuropsicólogo, psiquiatra, neurocirujano, enfermera, etc.), para luego informar al paciente y sus familiares si es candidato a una eventual cirugía, y cual es la posibilidad que tiene de quedar libre de crisis después de la operación.

3) CIRUGÍA:

Los objetivos de la cirugía de la epilepsia son:
a) resecar el máximo de tejido epileptógeno (lugar del cerebro donde se originan las crisis).

b) no resecar tejido cerebral que sea esencial para alguna función (lenguaje, fuerza, sensibilidad, etc.).

c) prevenir al máximo la extirpación de tejido cerebral sano.

Las cirugías de la epilepsia pueden ser:

a) **Resectivas**, es decir donde se extirpa tejido anómalo y la meta es dejar al paciente libre de crisis.

b) **No-resectivas**, estos tratamientos son de desconexión de vías cerebrales o de implantación de estimuladores que tienen por objetivo disminuir la propagación de las crisis. Con ello se pretende disminuir la frecuencia o intensidad de las mismas, y se conoce generalmente como cirugía "paliativa".

CIRUGÍAS RESECTIVAS

1-Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal: donde existen diferentes técnicas quirúrgicas, dependiendo del caso del paciente.

2-Tratamiento quirúrgico resectivo de la epilepsia extra-temporal (fuera del lóbulo temporal), dentro de éstas, las resecciones sobre el lóbulo frontal son más frecuentes que sobre el parietal u occipital.

CIRUGÍAS NO-RESECTIVAS

1-Callosotomía: consiste en la sección del cuerpo calloso. El objetivo de la cirugía es evitar que una crisis se propague de un hemisferio a otro.

2-Transección subpial múltiple: es la realización de pequeños cortes que desconectan parte de la corteza cerebral de sus vecindades, esto se realiza cuando la zona epileptógena coincide con tejido cerebral importante (por ejemplo, tejido esencial la función motora).

3-Estimulador del nervio vago: es la implantación de electrodos en el nervio vago, en el lado izquierdo del cuello. Estos electrodos están conectados a un generador de estímulos, que se implanta bajo la piel del tórax. Los estímulos van al cerebro y en un tercio de los pacientes, disminuyen en forma considerable la frecuencia de sus crisis, mejorando dramáticamente la calidad de vida.

La clasificación internacional para medir los resultados de la cirugía de la epilepsia se debe al Dr. Engel:

Clase I: Libre de crisis

Clase II: Crisis infrecuentes

Clase III: Reducción mayor al 75% de las crisis originales

Clase IV: Reducción menor al 75% de las crisis originales, sin cambios en las crisis o empeoramiento después de la cirugía.

Los pacientes operados deben seguir tomando FAE, generalmente a menores dosis, ya que al suspenderlos un tercio de ellos vuelven a tener crisis.

El 80% de las cirugías de la epilepsia se realizan sobre el lóbulo temporal, por eso profundizaremos en este tema.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL (ELT):

El lóbulo temporal tiene en su porción más medial el hipocampo, esta estructura tiene funciones relacionadas con la memoria de corto plazo, así como una íntima relación con conductas afectivas. El hipocampo es una estructura muy epileptógena cuando tiene algún] daño. De ahí que múltiples enfermedades que afectan al hipocampo se pueden manifestar como epilepsia.

En estos casos de epilepsia refractaria debe llevarse a cabo la evaluación como ha sido descrito anteriormente. Una vez realizados todos los estudios pre-operatorios (RM, Vídeo-EEG y neuropsicología) y existiendo una concordancia entre todos ellos, se plantea la cirugía, la cual consiste básicamente en la extirpación del tejido dañado (lesión y tejido epileptógeno). Lo anterior debe ser realizado por un neurocirujano especialista en epilepsia y en un hospital bien equipado, dentro de un programa de cirugía de la epilepsia.

El tejido cerebral extirpado es analizado por un médico patólogo, quien informará que tipo de lesión presenta el paciente. Esto es fundamental, ya que dependiendo del tipo de lesión que producía la epilepsia, el médico puede suponer la posibilidad que tiene el paciente de quedar definitivamente libre de crisis o la necesidad de realizar algún otro tratamiento.

La meta de la cirugía de la ELT es dejar al paciente libre de crisis. Actualmente, los seguimientos a 10 años, muestran que permanecen sin crisis alrededor del 55% de los pacientes operados. Los factores de mal pronóstico son: personas con epilepsia de más de 10 años de evolución antes de la cirugía o individuos con RNM e histología (estudio del tejido extirpado) normales.

En el primer mes después de la cirugía el paciente puede presentar crisis y esto no indica

que la cirugía haya fallado, sino, que puede ser por inflamación (edema) de la zona donde se realizó la cirugía.

Luego de la cirugía, todo paciente debe permanecer en control con su neurólogo tratante. Se debe programar una nueva evaluación neuropsicológica 6 meses después de la cirugía, para analizar la mejoría o deterioro de la memoria.

En casos seleccionados, donde la cirugía falla en el control de las crisis, se puede evaluar una nueva cirugía planeando una resección más amplia, aunque conlleve mayor riesgo de deterioro neurológico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL:

- 1- Evaluación pre-quirúrgica. Kanner A y Campos M. pag: 574-596. En: Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004
- 2- Protocolo de requerimientos mínimos para el diagnóstico y la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. pag: 597-602. En: Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004
- 3- Tratamiento quirúrgico de la Epilepsia del Lóbulo Temporal. Campos M y Kuester G. pag: 603-620. En: Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



FAPESP Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo



the academy of
sciences for the
developing world



Organização
Pan-Americana
da Saúde

Centro Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde



International Brain
Research Organization

