



## **Epilepsia medicamente intratável na criança: a cirurgia pode ser uma opção**

Andrea Dias<sup>1</sup>, Catarina Cruto<sup>2</sup>, Arminda Jorge<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Luiza Rosado<sup>2</sup>, Nuno Pinto<sup>2</sup>, Carlos Rodrigues<sup>1</sup>, Pedro Rosado<sup>2</sup>

1-Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã

2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã

### **Resumo**

A Displasia cortical focal, descrita pela primeira vez por Taylor em 1971, constitui uma causa bem conhecida de epilepsia refractária, susceptível de resposta favorável ao tratamento cirúrgico. Descreve-se o caso de uma criança de oito anos com epilepsia secundária a displasia cortical focal, resistente ao tratamento médico. Após adequada caracterização da lesão epileptogénica foi submetida a excisão cirúrgica, com posterior evolução clínica favorável. Perante epilepsia medicamente intratável secundária a lesão localizada e susceptível de excisão, a cirurgia impõe-se como uma opção terapêutica potencialmente curativa. A sua realização precoce melhora o prognóstico.

**Palavras-chave:** Displasia cortical focal, epilepsia intratável, cirurgia da epilepsia

*Acta Pediatr Port 2011;42(2):64-6*

### **Medically intractable epilepsy: surgery may be an option**

#### **Abstract**

Focal cortical dysplasia was first described by Taylor in 1971 and is a well known cause of refractory epilepsy, amenable for surgical therapy and good outcome after surgery. We describe the case of an eight years old girl with epilepsy secondary to focal cortical dysplasia, resistant to medical therapy. She underwent surgical excision, after suitable characterization of epileptogenic lesion, with good overcome. In face of medically intractable epilepsy secondary to a localized and amenable to excision lesion, epilepsy surgery is a potentially curative option. Its early institution improves the prognosis.

**Key-words:** Focal cortical dysplasia, intractable epilepsy, epilepsy surgery

*Acta Pediatr Port 2011;42(2):64-6*

### **Introdução**

As várias síndromes epilépticas da infância e da adolescência diferem relativamente ao prognóstico cognitivo e comportamental<sup>1</sup>. As novas drogas anti-epilépticas, usadas muitas vezes em associação, permitem o controlo nalgumas situações, contudo 10-20% das crianças com epilepsia, metade das quais com lesões focais, permanecem refractárias ao tratamento médico<sup>2</sup>. A cirurgia é actualmente uma opção válida e eficaz de tratamento não farmacológico nas situações de difícil controlo. A eficácia e precocidade do tratamento instituído podem alterar o prognóstico.

Algumas malformações do desenvolvimento cortical, nomeadamente defeitos da migração neuronal, são susceptíveis de tratamento cirúrgico, em pacientes com epilepsia intratável<sup>3</sup>. A selecção dos pacientes impõe-se criteriosa e implica uma adequada avaliação multidisciplinar e neuroimagiológica<sup>4</sup>.

A propósito de um caso, é feita uma revisão breve das malformações do desenvolvimento cortical e da utilidade da cirurgia da epilepsia no controlo de situações bem seleccionadas.

### **Relato do Caso**

Descreve-se o caso de uma criança do sexo feminino, com crescimento e desenvolvimento adequados e sem antecedentes patológicos de relevo até aos cinco anos. Nessa altura, iniciou episódios quase diários que iniciavam por agitação, seguindo-se olhar fixo, desvio da cabeça para a direita e movimentos clónicos do membro superior direito, com discreta impotência funcional posterior.

Foi observada no Serviço de Urgência Pediátrica, na sequência de uma das crises, apresentando escassos sinais focais no exame neurológico, nomeadamente assimetria de postura da mão direita na “prova de braços estendidos” e reflexos miotáticos hipoactivos no membro inferior direito, tendo sido encaminhada para Consulta de Neurologia Pediátrica. Era fruto de gravidez gemelar (bicoriónica, biamniótica), vigiada e parto eutócico de termo, com boa adaptação à vida extra-uterina de ambos os gémeos e somatometria adequada à idade gestacional.

**Recebido:** 21.02.2010

**Aceite:** 03.02.2011

#### **Correspondência:**

Andrea Dias  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Avenida Bissaya Barreto  
3000 – Coimbra  
sofia.andrea@gmail.com

O electroencefalograma (EEG) inicial revelou “ligeira assimetria da actividade alfa por menor amplitude à esquerda” e foi medicada com valproato de sódio (VP) na dose de 10mg/kg/dia. Por manutenção de crises frequentes foi aumentada a dose de VP até 25mg/kg/dia, permanecendo assintomática durante 8 meses.

Pelos sete anos de idade, reiniciou crises envolvendo também o membro inferior ipsilateral e alterações do comportamento, como fobias, crises de pânico e desinteresse escolar. Foi repetido EEG que revelou “nítida actividade paroxística focal frontal esquerda”. Estas alterações motivaram a realização de ressonância magnética nuclear crânio-encefálica (RMN-CE), evidenciando “pequena formação nodular no sulco pré-central esquerdo compatível com foco de displasia cortical” (Figura 1).

Apesar do aumento da dose de VP até 60mg/kg/dia e associação de Carbamazepina (25mg/kg/dia), persistiram crises diárias. Depois de instituídos vários regimes terapêuticos, sem sucesso, foram mantidas doses elevadas de VP, levetiracetam e carbamazepina, apenas com resposta parcial.

Dado tratar-se de uma epilepsia focal, secundária a lesão estrutural e refractária a vários esquemas de tratamento farmacológico, foi proposta avaliação em Centro de Cirurgia de Epilepsia. Realizou-se caracterização adicional da lesão epileptogénica através de RMN-CE com reconstrução tridimensional, que demonstrou a presença de “lesão córtico-subcortical, frontal pré-rolândica esquerda, compatível com foco de anomalia migracional, com heteropia subcortical e eventual gliose associada”. Após avaliação multidisciplinar foi submetida a excisão cirúrgica do foco epileptogénico aos oito anos (Julho/2008), que decorreu sem incidentes.

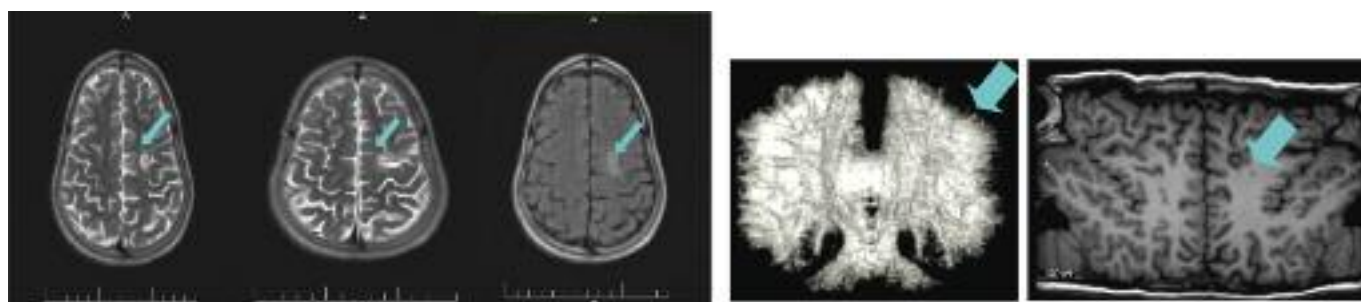
O estudo histopatológico da peça operatória revelou-se compatível com “displasia cerebral com componente heteropático da

substância branca” (Figura 2). Manteve terapêutica anti-epiléptica tripla até cinco meses após cirurgia, sem evidência de crises e ausência de sinais focais ao exame neurológico. Em avaliação formal do desenvolvimento, nove meses após cirurgia, apresentava ainda algumas dificuldades de aprendizagem e o nível cognitivo avaliado através da escala de inteligência Wechsler para crianças (WISC III) encontrava-se no nível médio, sendo mesmo acima da média na área da realização. Um ano após cirurgia foi suspensa terapêutica anti-epiléptica, sem registo de convulsões.

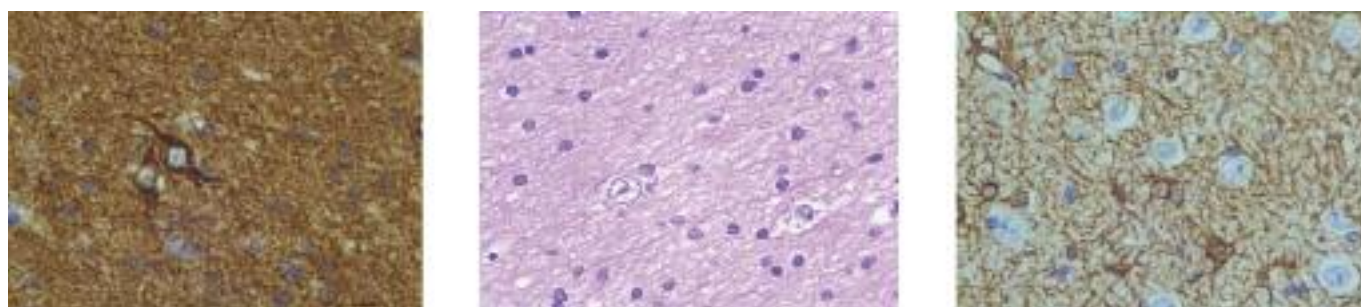
### Discussão

As “malformações do desenvolvimento cortical” estão presentes e podem ser comprovadas histologicamente em cerca de 25% das crianças com epilepsia medicamente intratável. Podem ser difusas ou envolver áreas corticais bem delimitadas. Apesar de algumas serem geneticamente determinadas e de outras resultarem de insultos pré-natais, a causa permanece desconhecida na maioria<sup>6</sup>. A epilepsia pode surgir em idade variável, sobretudo antes do final da adolescência, embora alguns casos tenham início no período neonatal. O início precoce da epilepsia, com crises frequentes e prolongadas, associadas a alterações cognitivas e comportamentais, constituem factores independentes para um prognóstico desfavorável<sup>1</sup>.

A displasia cortical focal (DCF) constitui um tipo de alteração do desenvolvimento cortical descrita pela primeira vez em 1971 por Taylor (Quadro). O seu reconhecimento deveu-se ao desenvolvimento das técnicas imagiológicas, especialmente da RMN-CE com reconstrução tridimensional<sup>6-8</sup>. Contudo, devido à presença de lesões difusas e à inexistência de correlação perfeita entre a neuroimagem e os subtipos histológicos, a RMN pode não evidenciar a verdadeira extensão da displa-



**Figura 1** – Ressonância magnética nuclear crânio encefálica com reconstrução tridimensional, que demonstrou a presença de lesão córtico-subcortical, frontal pré-rolândica esquerda, compatível com foco de anomalia migracional, com heteropia subcortical da substância cinzenta e eventual gliose associada.



**Figura 2** – Estudo anatomopatológico da peça operatória revelou tratar-se de um foco de displasia cortical com componente heteropático da substância branca.

**Quadro** – Classificação da Displasia Cortical Focal segundo *Palmini* e colaboradores<sup>12</sup>

<b>1. Malformações do desenvolvimento cortical</b>	<b>Tipo I:</b> neurónios ectópicos no interior ou adjacentes à camada 1
	<b>Tipo II:</b> heterotopias neuronais microscópicas fora da camada 1
<b>2. Displasia cortical focal</b>	<b>Tipo I (não-Taylor):</b> sem neurónios dismórficos nem células em balão, sobretudo na região temporal <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo IA:</b> anomalias isoladas da arquitectura (desmielinização + malformação do desenvolvimento cortical ligeira</li> <li>• <b>Tipo IB:</b> anomalias isoladas da arquitectura + neurónios gigantes ou imaturos mas não dismórficos (displasia da citoarquitectura)</li> </ul>
	<b>Tipo II (Taylor):</b> sobretudo extra-temporal <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo IIA:</b> anomalias da arquitectura com neurónios dismórficos, sem células em balão</li> <li>• <b>Tipo IIB:</b> anomalias da arquitectura com neurónios dismórficos e células em balão</li> </ul>

sia. Técnicas adicionais, nomeadamente o uso de difusão e espectroscopia, têm vindo a permitir ultrapassar estas dificuldades<sup>9</sup>. Nestes doentes coexiste frequentemente mais do que um tipo de malformação, dificultando a classificação e o diagnóstico diferencial<sup>5</sup>. Com os sucessivos avanços neuroimológicos, a identificação das lesões corticais responsáveis pela doença tornou-se a regra, permitindo ditar quais os pacientes com epilepsia intratável que poderão beneficiar de cirurgia.

A DCF é identificada em 20-25% dos pacientes com epilepsia focal e 76% têm epilepsia resistente ao tratamento farmacológico<sup>6,8</sup>. Num estudo levado a cabo por *Fauser e colaboradores* com 120 pacientes com DCF, a epilepsia teve início antes dos 11 anos na maioria dos casos e a semiologia das crises epilépticas encontrou-se sobretudo na dependência da idade da criança<sup>8</sup>. Este estudo evidenciou ainda que até cerca de 17% dos pacientes que se vêm a revelar fármaco-resistentes, apresentam um período transitório livre de crises<sup>8</sup>. Este facto poderá explicar o período assintomático de 8 meses no caso que apresentamos.

A definição de intratabilidade médica, sobretudo na criança, constitui um desafio, devido ao facto de várias formas de epilepsia pediátrica entrarem em remissão ao longo do crescimento<sup>4</sup>. Alguns autores consideram uma epilepsia intratável, quando num período de 18 meses se verifica a persistência de convulsões, com frequência de uma ou mais por mês, apesar da correcta administração de pelo menos duas drogas anti-epilépticas<sup>2</sup>. *Camfield e Camfield* recomendam que não se considere intratabilidade até que se verifique a falência de três anti-epilépticos de primeira linha<sup>10</sup>. No caso da criança que apresentamos, o mau controlo da doença e repercussão negativa em termos de neurodesenvolvimento sob terapêutica anti-epiléptica tripla, para além da identificação de lesão única, aparentemente excisável, motivou o encaminhamento para avaliação em Centro de Cirurgia da Epilepsia.

Dado que as crianças têm um sistema nervoso dinâmico, a escolha do momento óptimo para a realização de uma possível cirurgia da epilepsia não deve ser alheia ao impacto futuro em termos de neurodesenvolvimento<sup>3</sup>. Segundo diversos autores, a realização de cirurgia em idade precoce permite prevenir a deterioração das funções cognitivas secundária à actividade epiléptica<sup>11</sup>. Contudo, revela-se fundamental ter em conta outros factores, nomeadamente a extensão do envolvimento cerebral e tipo de alterações provocadas pela epilepsia, que possam contribuir para um desenvolvimento subóptimo, apesar de cirurgia bem sucedida<sup>3,5</sup>.

São descritos alguns critérios que permitem guiar a selecção dos doentes para cirurgia de epilepsia, nomeadamente epilepsia focal intratável com tratamento médico, zona epileptogénica definida e baixo risco de défices neurológicos adicionais após cirurgia<sup>3</sup>.

A selecção dos pacientes impõe-se criteriosa, implicando uma avaliação multidisciplinar, contudo a cirurgia da epilepsia não deve ser entendida como o último recurso, dado que a sua realização em tempo útil melhora o prognóstico.

### Agradecimentos

Ao Dr. Pedro Cabral, Coordenador do Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO) pela aceitação da criança para estudo e intervenção.

Ao Dr. Carlos Lima, Neuropatologista do CHLO, pelo estudo histológico e cedência das imagens histopatológicas.

### Referências

- Sell-Marucco E. Indicaciones y resultados de la cirugía de la epilepsia en niños. *Rev Neurol* 2006; 42: 61-6.
- Saint-Martin A, Hirsch E. Refractory partial epilepsy: what are the neuropediatrician's criteria for drug resistance? *Rev Neurol* 2004; 160: 43-7.
- Nordli DR. Epilepsy Surgery in Children, with special attention to Focal Cortical Resections. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 204-15.
- Dlugos DJ. The Early Identification of Candidates for Epilepsy Surgery. *Arch Neurol* 2001; 58: 1543-6.
- Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 29-38.
- Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz H, Pantazis G, et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004; 127: 2406-18.
- Tassi L, Colombo N, Garbelli K, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-32.
- Fauser S, Huppertz H, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller D, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006; 129: 1907-16.
- Raybaud C, Shroff M, Rutka JT, Chuang SH. Imaging surgical epilepsy in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 786-809.
- Camfield PR, Camfield CS. Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable? *Epilepsia* 1996; 37: 60-5.
- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 1996; 37: 625-37.
- Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62: 2-8.