

Disgenésia Cortical. 12 Casos de Disgenésia Focal

LIA ANA SILVA, ANTÓNIO LEVY GOMES

Unidade de Neurologia Infantil
Hospital de Santa Maria

Resumo

O conceito de disgenésia cerebral cortical engloba um conjunto heterogéneo de alterações do desenvolvimento e organização corticais, frequentemente associadas com epilepsia, atraso de desenvolvimento psico-motor e/ou sinais neurológicos.

O crescente interesse dedicado a esta patologia deve-se em grande parte à evolução dos meios auxiliares de diagnóstico imagiológicos, em particular a Ressonância Magnética de alta resolução e a Tomografia de Emissão de Positrões que vieram permitir o diagnóstico «in vivo» destas situações. Uma vez identificadas as lesões, é possível, nalguns casos, oferecer a possibilidade de resolução através de cirurgia do que outrora ficava rotulado de epilepsia idiopática, muitas vezes refractária à terapêutica médica.

Os autores fazem uma breve revisão desta patologia ilustrando-a com a descrição dos 12 doentes com diagnóstico de disgenésia cortical focal seguidos em Consulta de Neurologia Infantil do Hospital de Santa Maria.

Palavras-Chave: Disgenésia cortical focal, anomalia de migração, epilepsia.

Summary

Cortical Dysgenesis. 12 Cases of Focal Dysgenesis

Cerebral cortical dysgenesis includes a heterogeneous group of disorders of cortical development and organisation often associated with epilepsy, psychomotor development delay and/or neurologic deficits.

The growing interest susciated by these disorders is in part due to the great evolution of neuroimaging, particularly Magnetic Resonance and PE Tomography. These tools permitted the diagnosis «in vivo» of this group of disorders. Once identified the lesions it is possible, in some cases, to offer surgery cure of what once upon a time was considered idiopathic epilepsy refractory to medical treatment.

Correspondência: Lia Ana Silva
Unidade de Neurologia Infantil
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1600 Lisboa

Aceite para publicação em 12/04/99.
Entregue para publicação em 12/04/99.

The authors made a review of these disorders with the description of the clinical manifestations, EEG and neuroimaging features of the twelve children presently followed in the Paediatric Neurology Unit of Santa Maria Hospital with this pathology.

Key-Words: Cerebral cortical dysgenesis, malformation of neuronal migration, epilepsy.

Introdução

Para melhor compreender a base da disgenésia cortical é importante reportarmo-nos à embriologia. A formação do córtex cerebral tem início logo após o encerramento da extremidade caudal do tubo neural, podendo ser dividida em 3 estádios sobrepostos: (1) proliferação de precursores neuronais e sua diferenciação em neurónios jovens e glia; (2) migração de neurónios imaturos pós-mitóticos da zona ventricular para o córtex cerebral emergente, e (3) desenvolvimento do córtex maduro pela formação da laminação cortical, sinaptogénese e apoptose (morte celular programada) ⁽¹⁾. Este processo ocorre naturalmente durante os dois primeiros trimestres de gravidez ^(2, 3).

A disgenésia cortical inclui alterações da migração, proliferação e diferenciação neuronal e da organização cortical ⁽⁴⁾.

Como causas de disgenésia do córtex cerebral têm sido referidas a falência na morte celular programada, migração defectiva dos neuroblastos e defeitos da maturação do córtex durante e depois do período de migração ⁽⁵⁾.

A heterogeneidade na patogénese da disgenésia cortical reflecte-se na diversidade de factores etiológicos propostos, desde os defeitos de genes e cromossomas (como as já identificadas microdelecções no braço curto do Cr 17 responsáveis por casos de lisencefalia tipo I, ou mutações deletérias do gene EMX2 relacionadas com esquizencefalia) ^(3, 6) a factores exógenos. Baseado em experiências animais e casos isolados, diversos factores exógenos têm sido propostos: infecções intra-uterinas (CMV, toxoplas-

mose); toxinas (etanol, ác. isoretinoico); isquémia/hemorragia local e radiação ionizante. Estes factores podem ter uma actuação contínua ao longo do tempo ou instantânea ^(2, 5, 7).

O processo de migração neuronal (decorrente entre a 6.^a e a 16.^a semanas de gestação) tem sido objecto de intensa investigação ⁽⁴⁾. Os neuroblastos parecem migrar para a superfície pial seguindo fibras gliais especializadas de orientação radial. A relação íntima entre os neuroblastos e as fibras gliais é promovido por moléculas específicas de adesão celular na superfície do neuroblasto ⁽⁵⁾. Diversas glicoproteínas têm sido descritas como moléculas de adesão podendo uma anomalia genética ser responsável pela codificação de moléculas alteradas, comprometendo esse processo de migração ⁽⁸⁾.

Como exemplo de lesão pós-migracional salientam-se as agressões hipóxico-isquémicas tardias que causam necrose neuronal selectiva e lesão cerebral parasagital, típica dos RN de termo. Nesta situação, as lesões predominam nas zonas de fronteira arterial (i.e. profundidade dos sulcos, córtex parasagital cerebral e substância branca subjacente) e pode resultar em circunvoluções atroficas, configuração peculiar das mesmas ou ambas ⁽³⁾.

As disgenésias corticais podem ocorrer em qualquer local do córtex. Embora os lobos frontais pareçam ser os locais de maior predilecção deste tipo de patologia, com muita frequência se encontra referência à sua existência nos lobos temporais, por provável enviesamento de séries cirúrgicas ^(5, 9).

Várias formas de defeito de migração neuronal foram reconhecidas em exames de anatomia patológica desde o século XIX ⁽⁴⁾. Actualmente, a generalização da utilização da Ressonância Magnética de alta resolução, junto com a melhor compreensão da migração neuroblástica tem sido o motor do interesse despertado pelo estudo das anomalias do desenvolvimento do córtex cerebral ⁽⁵⁾. E tem sido com base neste alargar do conhecimento que novas classificações têm sido propostas. Apresenta-se de seguida uma Classificação de disgenésias corticais associadas a epilepsia (Quadro 1) baseada em critérios morfológicos, de neuroimagem e anatomia patológica, da autoria de A. Raymond ⁽⁵⁾.

Antes de prosseguir parece-nos pertinente referir o facto de com frequência se encontrarem dois termos utilizados como sinónimos, por ventura com um significado de diferente magnitude. Por um lado temos a disgenésia já definida e por outro a displasia. O termo displasia implicaria necessariamente a presença de células morfológicamente alteradas (displásicas) e na classificação apresentada surge como um subtipo de disgenésia, termo mais lato. Mas esta diferenciação, embora aparentemente lógica, não fica clara na literatura consultada.

QUADRO 1 Classificação de Disgenésias Corticais associadas a epilepsia

- **Anomalias de giro**
 - Agiria / macrogiria difusa
 - Polimicrogria difusa
 - Macrogiria focal
 - Polimicrogria focal
 - Macrogiria / polimicrogria focal associada com uma fenda
 - Anomalias minor de giro
- **Megalencefalia / hemimegalencefalia**
- **Heterotopias**
 - Subependimárias da substância cinzenta (nodular ou difusa)
 - Laminar subcortical da substância cinzenta
 - Nodular subcortical da substância cinzenta
 - Subaracnoideias glioneurais
- **Esclerose tuberosa**
- **Displasia cortical focal / microdisgenésia**
- **Disgenésia cortical associada com neoplasia**
 - Tumor neuro epitelial disembrioplástico
 - Disgenésia cortical associada com ganglioglioma
 - Disgenésia cortical associada com astrocitoma de baixo grau
- **Disgenésia do archicórtex**
 - Duplicação / dispersão da fascia dentada
 - Algumas formas de esclerose do hipocampo

Analisando ainda a classificação do Quadro 1 encontramos um subgrupo que reúne a disgenésia e neoplasias cerebrais, associadas com o estabelecimento precoce de epilepsia e provavelmente de origem disgenética ⁽⁵⁾.

No seu conjunto os defeitos de migração neuronal são relativamente comuns, com uma incidência provavelmente muito superior a 1:100.000 nados-vivos ⁽¹⁰⁾.

Apesar da maioria destas anomalias de disgenésia ser esporádica, tem-se vindo a assistir a um número crescente de referências a outros tipos de transmissão, nomeadamente autosómica dominante ligada ao X (p. ex. casos de heterotopia nodular periventricular, heterotopia em banda subcortical, sind. de duplo córtex, lisencefalia) ^(1, 4, 8, 11, 12).

Para além dos defeitos isolados diversos síndromas com alterações de migração neuronal foram descritos nos últimos anos. Neste amplo espectro de anomalias o aconselhamento genético difere muito dependendo do diagnóstico específico e do padrão de hereditariedade ⁽¹⁰⁾. A relevância evidente do aconselhamento genético faz que alguns autores proponham que sejam realizados exames de Ressonância Magnética a familiares de doentes com lisencefalia isolada ou heterotopia laminar subcortical, que tenham epilepsia ou atraso mental ⁽⁸⁾.

Epilepsia parece ser a forma mais usual de apresentação das Disgenésias Corticais. Mas, embora seja raro,

estes doentes podem ser assintomáticos. A base da epilepsia na disgenésia cortical não está ainda completamente esclarecida. Existe referência à existência de estudos electrofisiológicos que comprovam que os neurónios heterotópicos podem ser intrinsecamente epileptogénicos ⁽¹³⁾. Alguns outros mecanismos propostos incluem anomalias da sinaptogénese ou anomalias na morfologia e distribuição dos neurónios do circuito inibidor local ou ambos ⁽⁵⁾.

Actualmente e apesar da promissora expectativa de identificação imageológica da fonte epileptogénica, tem sido referido, na literatura, uma fraca correlação entre a extensão das anomalias epileptiformes e a localização ou extensão da Disgenésia Cortical em Ressonância Magnética ⁽⁵⁾.

O prognóstico da epilepsia por Disgenésia Cortical é difícil de prever ⁽¹⁴⁾. Nos doentes com displasia focal, o controle da epilepsia parece depender do tipo de convulsões, sendo as convulsões parciais as que em maior percentagem permanecem intratáveis com terapêutica médica ⁽¹⁵⁾. Nos casos em que a epilepsia é refractária ao controle médico, e, se tal é possível, cada vez mais se recorre à cirurgia da epilepsia. A experiência encontrada na literatura não é, no entanto, absolutamente concordante no que se refere ao prognóstico pós-cirúrgico ^(5, 13). Estudos realizados referem como hipótese explicativa para a pobre evolução pós-cirúrgica a existência de fontes epileptogénicas secundárias e/ou independentes do tecido de heterotopia ^(7, 13).

A importância da neurocirurgia, nesta área, prevê-se crescente sendo indicado nalgumas séries de cirurgia da epilepsia uma percentagem que varia entre 3-20% de casos com diagnóstico de displasia focal ⁽⁹⁾.

Não seria exequível num único trabalho a descrição exhaustiva de todos os diferentes tipos de disgenésia cortical. Em vez disso, optámos pela descrição dos casos de disgenésia cortical focal seguidos em Consulta de Neurologia Infantil do Hospital de Santa Maria.

Material e métodos

Para elaboração do presente trabalho foi realizada uma pesquisa retrospectiva dos processos de consulta dos doentes com disgenésias corticais focais seguidos actualmente na Consulta de Neurologia Infantil do Hospital de Santa Maria. Foi analisada a sua distribuição por sexo, grupo etário, presença de antecedentes familiares e pessoais relevantes, apresentação clínica e em caso de epilepsia, a idade de início, tipo e frequência das crises, terapêutica efectuada e controle obtido. São ainda apresentados os resultados dos exames electroencefalográficos e de neuro imagem (TAC/RM).

Resultados

O primeiro caso de disgenésia cortical focal que foi identificado nesta consulta data de 1991.

Desde então foi já efectuado este diagnóstico em 12 crianças. O número reduzido de doentes permite apenas uma análise descritiva que faremos de seguida.

Em relação à distribuição por sexos encontramos 7 do sexo feminino e 5 do masculino (F58%/M42%), com idade compreendida entre os 26 meses e os 20 anos com uma média de 8,25 anos.

Não se encontraram antecedentes familiares relevantes. Os antecedentes pessoais, na maioria, também não trouxeram informação significativa. Salienta-se apenas um caso de atraso de crescimento intrauterino (PN 2425 g, de causa não identificada), um parto no domicílio em que a informação sobre o RN é escassa, e um RN filho de mãe diabética que necessitou ventilação mecânica no período neonatal. Não se encontraram casos de prematuridade.

Setenta e cinco por cento destes doentes apresentaram convulsões, cujo início variou entre os 5 meses e os 10 anos e o tipo de crises foi diverso, assim como a sua frequência. O controle com terapêutica médica foi bom em 4 doentes, regular em 4 e só não conseguido numa. Em 7 das nove crianças, as crises eram de tipo parcial. Nas outras duas foram descritas como generalizadas apesar de numa a actividade epiléptica no EEG ser parcial. A droga predominantemente utilizada (8 em 9 doentes) foi a carbamazepina, em três crianças associadas ao valproato de sódio e numa ao vigabatrim. Em nenhuma criança a epilepsia foi considerada «intratável». Oito crianças continuam medicadas. Uma foi considerada curada da epilepsia tendo suspenso a terapêutica.

Em oito destes doentes o exame neurológico revelou alterações focais (3 casos de hemiparésia, 3 de hemiplegia, um de parésia da mão e um com distonia focal). Em relação ao desenvolvimento cognitivo, uma análise sumária revelou défice de ligeiro a profundo em três crianças. Duas outras apresentavam alterações do comportamento com hipercinésia e agressividade.

No que se refere aos exames complementares de diagnóstico, o EEG foi normal em 4 casos, mostrou focos múltiplos bilaterais num caso de espessamento cortical focal temporo-parietal direito e actividade focal em dois casos à direita e noutros dois à esquerda, em relação com lesões disgenéticas homolaterais. Dos exames de tomografia axial computadorizada, apenas um não revelou alterações posteriormente detectadas em Ressonância Magnética. Em 9 casos a lesão atingia o lobo temporal, destes, dois tinham em simultâneo atingimento frontal e três parietal. Em dois casos a lesão era de localização frontal e, num

deles havia envolvimento occipital. O tecido heterotópico, nomeadamente nódulos, em RM tem um aspecto ovoide, homogéneo, não calcificado e isointenso com a substância cortical, em todas as imagens sequenciais não se intensificando após a administração de meio de contraste, características que os permitem identificar e diferenciar de outras lesões como p. ex. hamartomas ⁽¹³⁾. Escolhemos seis figuras que ilustram bem o aspecto imagiológico das disgenésias corticais (Figs. 1 a 6).

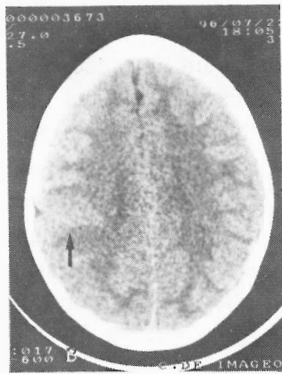


FIG. 1 – TAC cerebral. Espessamento cortical na região parietal direita.

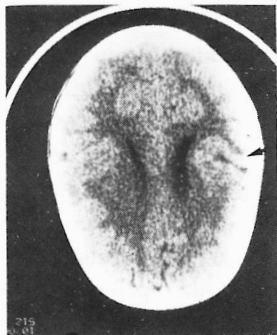


FIG. 2 – TAC cerebral. Espessamento cortical na região sílvica direita com fenda esquizencefálica fechada.

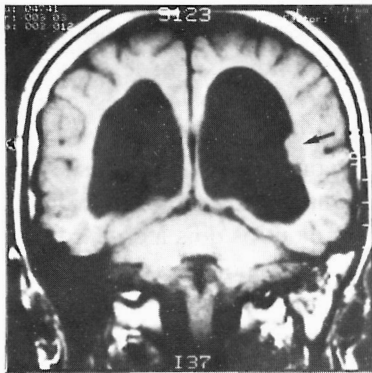


FIG. 3 – RM cerebral. Heterotopia assinalada.

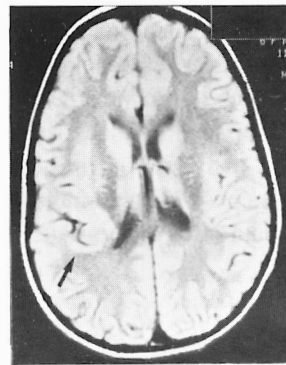


FIG. 4 – RM cerebral. Displasia cortical temporal direita, justa rolândica, com redução da substância branca.

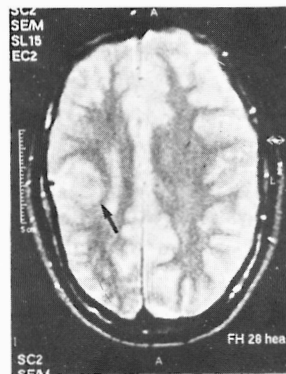


FIG. 5 – RM cerebral. Nódulo displásico justa rolândico direito, com redução da substância branca.

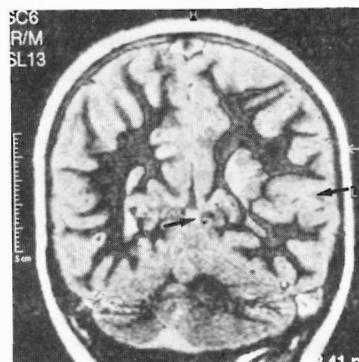


FIG. 6 – RM cerebral. Displasia cortical parieto-occipital esquerda com heterotopias sub-corticais (também contra laterais).

Não foi possível estabelecer uma relação directa entre a localização da lesão e o tipo de crise pela qual se manifesta.

Deste grupo de doentes nenhum foi submetido a cirurgia da epilepsia.

Discussão

O tema abordado está actualmente em franca expansão de conhecimento, não só no que se refere à sua etiopatogénese como na melhoria da capacidade de detecção, potencial actuação terapêutica (particularmente cirúrgica) e nalguns casos, de aconselhamento genético.

A complexidade deste conjunto de entidades é notória quando percebemos que um defeito particular durante a corticogénese pode dar origem a mais do que uma subcategoria morfológica de DC e, por sua vez, uma morfologia particular, pode ter subjacente mais do que um mecanismo diferente ⁽⁵⁾.

A classificação apresentada é apenas uma classificação, seguramente não universalmente aceite e que provavelmente sofrerá ainda progressivas alterações e melhoramentos.

Apesar do unânime reconhecimento da utilidade da RM nesta área de patologia, alguns casos de falência na detecção de situações de DC poderá dever-se à utilização de cortes espessos (≥ 5 mm), e à incapacidade de obter imagens em múltiplos planos ⁽⁵⁾.

Pela exiguidade do número de casos apresentados não é possível tirar qualquer tipo de conclusão com significado estatístico. No entanto, podemos constatar alguns factos interessantes.

De acordo com o frequentemente referido na literatura, não se encontrou uma correlação directa entre síndromas epilépticos, alterações electroencefalográficas e a localização/extensão da disgenésia cortical definida por imagiologia.

A existência de disgenésia pode não ter tradução na forma de crises epilépticas e pode também verificar-se a interrupção dos episódios convulsivos sem que se tivesse removido a lesão disgenética. Apesar de ser uma lesão congénita há um intervalo livre variável, por vezes de longa duração até ao aparecimento da primeira crise convulsiva (nos casos apresentados o intervalo variou entre os 5 meses e os 10 anos).

Três das doze crianças nunca tiveram convulsões, apresentando-se clinicamente duas com hemiplegia congénita e a outra com uma alteração comportamental (défice de atenção). De qualquer modo, a mais frequente forma de apresentação clínica foi a epilepsia.

Nos casos de esquizecefalia referidos não foi detectada ausência do corpo caloso ou septo pelúcido, situação frequente (79%) na série descrita por A. Packard ⁽⁷⁾. A apresentação e prognóstico das crianças com esquizecefalia é muito variável parecendo ter uma boa correlação com a extensão de córtex envolvido e sendo os défices motores mais comuns que as alterações de linguagem ⁽⁷⁾. Em concordância, três crianças desta pequena série apresentavam hemiplegia congénita.

Em nenhum dos casos apresentados foi identificada a existência de antecedentes familiares relevantes, o que está de acordo com a convicção de a maior parte dos casos de disgenésia serem situações esporádicas. No que se refere a antecedentes pessoais, apenas em três casos se registaram intercorrências pré-natais (25%).

Em várias destas situações o diagnóstico precoce é dificultado pela ausência de sinais neurológicos localizadores, o início relativamente tardio de convulsões, dificuldade de localização das mesmas e impossibilidade de detectar algumas anomalias corticais em TAC CE (até agora o exame imagiológico utilizado com maior frequência nesta área de patologia) ⁽³⁾.

Como conclusão final ficamos com a certeza de ter apenas aflorado a «ponta do iceberg» duma patologia de interesse crescente, cada vez mais conhecida e reconhecida.

Bibliografia

1. Dobyns W. B., Andermann F., et al: X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology*, 1996; 47: 331-9.
2. Ferrie C. D., Jackson G. D., Giannakodimos S., et al: Posterior agyria-pachygyria with polymicrogyria: Evidence for an inherited neuronal migration disorder. *Neurology* 1995; 45: 150-3.
3. Guerrini R., Dubeau F., Dulac O., et al: Bilateral Parasagittal Parietooccipital Polymicrogyria and Epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 65-73.
4. Ono J., Mano T., Andermann E. et al: Band heterotopia or double cortex in a male: Bridging structures suggest abnormality of the radial glial guide system. *Neurology* 1997; 48: 1701-3.
5. Raymond A. A., Fish D. R., Sisodiya S. M. et al: Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembrioplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-60.
6. Granata T., Farina L., Faiella A. et al: Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology* 1997; 48: 1403-6.
7. Packard A. M., Miller V. S., Delgado M. R.: Schizencephaly: Correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-34.
8. Pinard J. M., Motte J., Chiron C. et al: Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 914-20.
9. Kuzniecky R. I. MRI in Focal Cortical Dysplasia. In Lippincott-Raven Publishers Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy. Belgium, 1996: 145-50.
10. Dobyns W. B., Truwit C. L.: Lissencephaly and other Malformations of Cortical Development: 1995 Update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.
11. Kuzniecky R.: Familial Diffuse Cortical Dysplasia. *Arch Neurol* 1994; 51: 307-10.
12. Musumeci S. A., Ferri R., Elia M. et al: A New Family With Periventricular Nodular Heterotopia and Peculiar Dysmorphic Features. *Arch Neurol* 1997; 54: 61-4.
13. Li L. M., Dubeau F., Andermann F., et al: Periventricular Nodular Heterotopia and Intractable Temporal Lobe Epilepsy: Poor Outcome after Temporal Lobe Resection. *Ann Neurol* 1997; 41: 662-68.

14. Dravet C., Guerrini R., Mancini J. et al. Different Outcomes of Epilepsy Due to Cortical Dysplastic Lesions. In Lippincott-Raven Publishers *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Belgium, 1996: 323-28.
15. Cieuta C., Guerrini R., Ferrari A. R. et al. Antiepileptic Drug Treatment and Intractability of Epilepsy Related to Cortical Dysplasia. In Lippincott-Raven Publishers *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Belgium, 1996: 337-44.